

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

N° 85

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE
Présentée et soutenue le 12 septembre 2014

Par

Julie FARNE

Née le 19 juillet 1990 à Dax

Psychotropes et grossesse : mise en place d'un suivi thérapeutique au sein du
Réseau Mère-Enfant du Centre Hospitalier Charles Perrens

Directrice de thèse

Madame le docteur Delphine MALET

Jury

Madame le professeur Martine LEMBEGE,

Président

Madame le docteur Marie-Laure POMEY,

Juge

Madame le docteur Pernelle NOIZE,

Juge

REMERCIEMENTS

A Mme Martine LEMBEGE, Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Bordeaux,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et de juger ce travail.

A Mme Marie Laure POMEY, Médecin psychiatre,

Pour avoir accepté de participer à ce jury.

Pour m'avoir si bien accueilli au sein du réseau mère-enfant, et pour m'avoir accompagné tout au long de ce projet.

A Mme Pernelle NOIZE, Pharmacien,

Pour avoir accepté de participer à ce jury.

Merci pour votre disponibilité, vos informations et votre aide dans ce projet.

A Mme Delphine MALET, Pharmacien,

Pour avoir accepté de conduire et de juger ce travail.

Pour la disponibilité et tout le temps que tu m'as consacré.

Pour m'avoir apporté ton expérience lors de la rédaction de cet ouvrage, et motivée pour le mener à bien par tes encouragements et la confiance que tu m'as accordé.

A Mme Emmanuelle QUEUILLE, Pharmacien,

Pour votre aide dans la rédaction de cet ouvrage, et pour avoir consacré une partie de votre temps à lire et apporter votre jugement sur ce travail.

A Mme Anne-laure SUTTER, Médecin psychiatre,

Pour m'avoir accueilli au sein du réseau mère-enfant, et pour m'avoir proposé de participer à ce projet.

A toute l'équipe du Réseau Mère Enfant du Centre Hospitalier Charles Perrens,

Pour m'avoir accueilli au sein du réseau durant trois mois.

A Laurence,

Pour la confiance que tu m'as témoignée, et pour tout ce que tu m'as appris, et que tu m'apprendras encore, sur notre métier de Pharmacien.

A mes parents,

Merci de m'avoir permis de mener ses études de pharmacie, sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui.

Merci de m'avoir donné les meilleures conditions tout au long de ses années.

Merci pour tout.

A ma sœur et future consœur Alice,

Pour les bons et les mauvais moments, parce que tu es la personne qui me connaît le mieux.
Pour les années de coloc' rue Ligier, pour les pauses révisions devant la télévision.
Pour tout ce qu'on partage et qu'il nous reste à partager entre sœurs.

A Jonathan,

Merci d'être toujours là, par ta présence, tes encouragements et ta confiance en moi.

Pour avoir patiemment supporté mes mauvaises humeurs et les baisses de moral lors des périodes d'examens, et pour m'avoir attendu pendant cinq ans.

Une nouvelle vie nous attend.

A « tatie Annick » et « tonton Mimi »,

Merci pour tout ce que vous faites pour nous, pour votre générosité. Merci d'être toujours là quand on a besoin.

A ma famille,

Pour leur soutien et leur amour.

A Laurie, Marine, Audrey, Titi, Romain, Croc, Sébastien et Nico, mes copains de Téthieu, mes amis,

Je vous remercie pour tous ces bons moments que nous passons ensemble, et pour tous les prochains. Restez comme vous êtes, avec nos différences et nos ressemblances, nous formons aujourd'hui une petite famille avec qui j'ai envie d'écrire encore pleins d'autres aventures...

A Alexia, Julie, ML, Pia, Emma et Fio,

Je suis très heureuse de vous avoir rencontrée sur les bancs de la fac, ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Aux souvenirs de tous ces bons moments, j'espère que nous aurons l'occasion d'en partager d'autre car je compte sur votre présence amicale pour les prochaines années.

A Jérémie,

Même si tu n'es pas présent aujourd'hui et que tu te dores la pilule au soleil !
Pour tes appels « stressants » juste avant les exams, et pour les bons moments passés.
J'espère très vite venir vous voir de l'autre côté de l'océan.

A Constance, Ohiana, Laura, Margaux et Anne-So,

Pour nos soirées entre filles et nos années étudiantes passées et réussies ensemble !

A mes copains de la fac,

Sans qui ces six années n'auraient pas été si chouettes !

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	5
INTRODUCTION	9
<u>PARTIE 1 : PSYCHOTROPES ET GROSSESSE</u>	11
I. <u>Particularité de la pharmacocinétique des médicaments durant la grossesse</u>	13
A. Modifications physiologiques chez la femme enceinte et conséquences sur la cinétique des médicaments	13
1) L'absorption	13
2) La distribution	15
3) La métabolisation	17
4) L'élimination	17
B. Le passage transplacentaire et la cinétique des médicaments dans l'unité foeto-placentaire	18
1) Le placenta	18
2) Le passage transplacentaire	19
3) La cinétique des médicaments dans l'unité foeto-placentaire	20
II. <u>Le développement embryonnaire et fœtal et les effets des substances exogènes</u>	22
A. Généralités sur la chronologie du développement embryonnaire	22
1) La période embryonnaire	22
2) La période fœtale	24
B. Les effets des substances exogènes sur le développement embryonnaire	25
1) Agents tératogènes et foetotoxiques	25
2) Le médicament comme agent tératogène (ou foetotoxique) potentiel	26
3) Calendrier des risques tératogènes	26
4) Les autres effets potentiels des médicaments utilisés pendant la grossesse	30
III. <u>Les psychotropes et la grossesse</u>	32
A. Les thymorégulateurs	32
1) Le lithium	33
a. Les risques chez la parturiente	33
b. Les risques tératogènes et foetotoxiques	34
c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant	37
d. Résumé et recommandations pratiques	38
2) Les anticonvulsivants	39
2-1 Les valproates	40
a. Les risques chez la parturiente	40
b. Les risques tératogènes et foetotoxiques	40
c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant	43
d. Résumé et recommandations pratiques	46
2-2 La carbamazépine	46
a. Les risques chez la parturiente	46

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques	47
c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant	48
d. Résumé et recommandations pratiques	49
3-3 La lamotrigine	50
a. Les risques chez la parturiente	50
b. Les risques tératogènes et foetotoxiques	50
c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant	54
d. Résumé et recommandations pratiques	55
3) Les antipsychotiques	55
4) Discussion	55
5) Résumé en tableau	58
B. Les antidépresseurs	59
1) Les tricycliques	59
a. Les risques chez la parturiente	59
b. Les risques tératogènes et foetotoxiques	60
c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant	61
d. Résumé et recommandations pratiques	63
2) Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine	63
a. Les risques chez la parturiente	63
b. Les risques tératogènes et foetotoxiques	65
c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant	68
d. Résumé et recommandations pratiques	71
3) Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline	72
a. Les risques chez la parturiente	72
b. Les risques tératogènes et foetotoxiques	73
c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant	74
d. Résumé et recommandations pratiques	75
4) Les Inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO)	76
5) Les autres antidépresseurs	76
6) Discussion	79
7) Résumé en tableau	81
C. Les neuroleptiques	82
1) Les effets des neuroleptiques	83
a. Les risques chez la parturiente	83
b. Les risques tératogènes et foetotoxiques	84
c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant	86
2) Discussions et recommandations pratiques	87
3) Résumé en tableau	90
D. Les anxiolytiques et hypnotiques	92
1) Les effets des anxiolytiques et des hypnotiques	93
a. Les risques chez la parturiente	93

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques	93
c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant	95
2) Discussions et recommandations pratiques	97
3) Résumé en tableau	99
IV. <u>Cadre réglementaire</u>	100
<u>PARTIE 2 : Mise en place d'une fiche de suivi thérapeutique au sein du réseau mère-enfant du centre hospitalier Charles Perrens</u>	102
I- <u>Mise en place d'un suivi thérapeutique des psychotropes au cours de la grossesse</u>	103
A- Objectif	103
1) Objectif principal	103
2) Objectif secondaire	103
B- Méthode	104
1) Présentation des structures participantes à l'étude	104
a. Le Réseau mère-enfant	104
b. Le centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux	106
c. La Pharmacie à usage interne	107
2) Elaboration du projet	107
3) La fiche de recueil	110
a. Conception de la fiche	110
b. Mise en place de la fiche	117
C- Résultats	117
1) Analyse de la fonctionnalité de la fiche	117
a. Modalité de remplissage de la fiche	117
b. Les informations récoltées selon les items	118
2) Quelques données sur les traitements prescrits	123
II- <u>Discussion</u>	124
A. Analyse des points faibles des items et modifications apportées	124
B. Analyse du taux de remplissage	125
III- <u>Perspectives</u>	129
CONCLUSION	130
BIBLIOGRAPHIE	132
ABREVIATIONS	143
LISTE DES FIGURES	146
SERMENT DE GALIEN	148

INTRODUCTION

La maternité a longtemps été considérée comme « protectrice » vis-à-vis des fluctuations d'humeur. Ainsi les traitements étaient suspendus ou allégés, pensant que les hormones maternelles suffiraient à stabiliser les troubles psychiques de la parturiente. Cependant, il est aujourd'hui démontré que la grossesse et le post-partum fragilisent encore plus la femme. Ainsi les troubles psychiatriques peuvent s'en trouver décuplés, et les premiers signes d'une instabilité psychiatrique peuvent se dévoiler durant la maternité. Un traitement médicamenteux au cours de la grossesse peut alors s'avérer incontournable. (1,2)

Mais la prise en charge médicamenteuse d'une femme enceinte reste délicate. En effet, l'utilisation de médicament au cours de la grossesse n'est pas anodine, puisqu'elle peut être responsable d'une atteinte embryo-fœtale. Ainsi, les femmes enceintes ont tendance à interrompre leur traitement sans avis médical. La grossesse se positionne donc comme un facteur déterminant la discontinuité d'un traitement. Ceci étant renforcé par l'opinion publique, défavorable à la prise de tout médicament chez la parturiente. (3)

Cependant, dans le domaine de la psychiatrie, l'arrêt brutal du traitement peut présenter un risque et doit être évité. Le suivi médical a donc un intérêt primordial pendant la période de grossesse. En effet, les troubles psychiatriques peuvent avoir des conséquences graves sur son déroulement : conduites à risques, non investissement de la maternité, tentative de suicide...(4) Selon l'HAS, les grossesses de femmes atteintes de troubles psychiatriques sont considérées comme « grossesses à risques ».

Une réflexion s'impose donc aux professionnels de santé, confrontés au choix de traiter ou non une patiente atteinte de troubles psychiatriques durant sa grossesse. Doit-on débiter un traitement ? Doit-on poursuivre le traitement ? Et si le traitement médicamenteux s'avère indiscutable, quels psychotropes choisir ? Quels sont ceux à éviter ? Quels sont ceux que l'on connaît le mieux ? Quelles sont les conséquences que l'on peut attendre sur la grossesse, le nouveau-né et sa mère ?

Même si certains traitements ont des conséquences connues sur le déroulement de la grossesse, nous manquons de recul pour les autres, et les données actuelles ne permettent pas de trancher sur l'innocuité des molécules face au fœtus. Ainsi, des recherches et des informations supplémentaires sont encore nécessaires pour pouvoir

prendre en charge ces grossesses avec le moins de risque possible et en connaissance de cause. (4)

Nous avons donc essayé de répondre aux diverses questions entourant le traitement d'une parturiente par des psychotropes au cours de ce travail de thèse. Pour cela, nous allons dans un premier temps analyser la pharmacocinétique des médicaments au cours de la grossesse et les périodes à risque d'atteinte embryo-fœtale. Puis, nous étudierons les données concernant l'utilisation de chaque famille de psychotrope pendant la grossesse. Ces informations sont issues de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP), de la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que d'articles scientifiques.

Dans un second temps, nous exposerons le travail effectué en collaboration avec le Réseau Mère-enfant (RME) et la Pharmacie du Centre Hospitalier Charles Perrens, et le Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux (CRPB). Il s'agit de la mise en place d'un suivi (par l'intermédiaire d'une fiche), pour les patientes enceintes nécessitant une prise en charge médicamenteuse. L'objectif est de recueillir les traitements (notamment psychotropes) administrés au cours de la grossesse et des informations sur le déroulement de celle-ci ; puis de suivre à plus long terme les enfants exposés in utero. Dans un premier axe, nous avons donc travaillé à l'élaboration d'une fiche de suivi et nous l'avons testé au sein du réseau mère enfant.

PARTIE I :

PSYCHOTROPES ET GROSSESSE

I. Particularité de la pharmacocinétique des médicaments durant la grossesse

A. Modifications physiologiques chez la femme enceinte et conséquences sur la cinétique des médicaments

La pharmacocinétique des médicaments, c'est-à-dire leur devenir dans l'organisme, comprend différentes phases : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

Il a été mis en évidence que les modifications physiologiques au cours de la grossesse seraient responsables d'un changement de la cinétique des médicaments. (5-6-7)

Pour chaque étape de la pharmacocinétique, nous étudierons l'impact des changements physiologiques de la grossesse.

1) L'absorption

L'absorption d'un médicament est son passage du site d'absorption à la circulation systémique.

- L'absorption gastro-intestinale : (5-6-7-8-9-10)

Différents points semblent être modifiés au niveau gastro-intestinal :

1. La motilité gastrique et intestinale est réduite.
2. Le temps de vidange gastrique et le temps de transit intestinal sont eux majorés de 30 à 50%.
Ces phénomènes seraient dus à l'augmentation de la progestérone qui réduit la motilité et le péristaltisme intestinal.
3. Le mucus et le pH du milieu sont augmentés par la diminution des sécrétions gastriques et de l'activité protéolytique. Le changement de pH est à l'origine d'une modification de l'ionisation des bases faibles et des acides. *(les bases faibles seront alors plus facilement absorbées que les acides car non ionisées.)*
4. Les débits sanguins cardiaque et intestinal sont plus élevés.
5. Les nausées et les vomissements, fréquents au cours des premiers mois de grossesse, peuvent aussi perturber le mécanisme d'absorption des médicaments pris par voie

orale. L'HCG (hormone chorionique gonadotrope) serait responsable de ces désagréments.

Si la plupart des avis rapporte que l'absorption peut être modifiée par la grossesse, certains pensent le contraire. En effet, des études récentes montreraient qu'il n'y aurait pas de modification de la vidange gastrique pendant la gestation (O. Sullivan et al. Et Whitehead et al.) (2). Ainsi, aucune donnée actuelle ne permettrait d'affirmer que la physiologie de la grossesse jouerait sur la cinétique des médicaments.

En théorie, nous pouvons dire que l'absorption des médicaments est diminuée et retardée. Cependant le temps de présence, et donc de contact, de la molécule sur le site d'absorption en est augmentée, ceci se corrélant avec un débit sanguin élevé et une modification du pH. Ainsi, cette première phase de la cinétique peut subir des modifications différentes selon les molécules. Certains paramètres vont avoir un rôle important, par exemple : le niveau auquel le médicament est résorbé, le médicament en lui-même, le poids de la patiente, ...

- Absorption pulmonaire : (7)

Il est observé chez la femme enceinte une hyperventilation et une augmentation du débit sanguin cardiaque et pulmonaire (élévation de 30% par rapport au débit de base). De plus, le diaphragme est déplacé vers le haut, ce qui pourrait diminuer les fonctions respiratoires, mais ceci est compensé par une augmentation en largeur de la cavité thoracique.

L'hyperventilation persiste et aboutit fréquemment à une diminution modérée de la pression partielle d'oxygène (pO₂). Elle est liée à une stimulation directe des centres respiratoires centraux par la progestérone. La consommation en oxygène est plus élevée, principalement pour répondre aux besoins du fœtus, mais aussi pour aider le travail cardiaque et respiratoire, pour oxygéner les tissus utérins, mammaires et placentaire de plus en plus volumineux.

Suite à ces changements, les particules des aérosols médicamenteux pénètrent plus rapidement jusqu'aux alvéoles, la résorption des molécules administrées par cette voie est donc majorée. Nous pouvons ajouter que les autres types de particules, gaz et vapeurs

(polluants, toxiques volatils...) sont aussi plus facilement absorbés. Le risque d'intoxication par ces substances est donc augmenté chez la femme enceinte.

- Les autres niveaux d'absorption : (8)

Les flux sanguins périphériques étant augmentés au cours de la grossesse, en raison d'une vasodilatation générale et d'une diminution des résistances périphériques, la résorption intramusculaire est favorisée. Cependant, il faut noter qu'en fin de grossesse ces flux sanguins peuvent être diminués au niveau des membres inférieurs par la présence d'œdèmes.

Pour les mêmes raisons, les résorptions au niveau cutané et des muqueuses sont majorées.

2) La distribution (5-6-9-10)

La distribution correspond à la répartition du produit administré dans l'organisme à partir de la circulation générale.

1. Les compartiments hydriques et lipidiques sont augmentés :

La redistribution des compartiments liquidiens est représentée par un ajout de huit litres d'eau, dont 60% font partie de l'unité foeto-placentaire. Le volume apparent de distribution des médicaments se trouve donc modifié (maximum atteint entre la 30^{ème} et la 36^{ème} semaine de grossesse). Il en résulte une modification de la distribution des médicaments hydrosolubles.

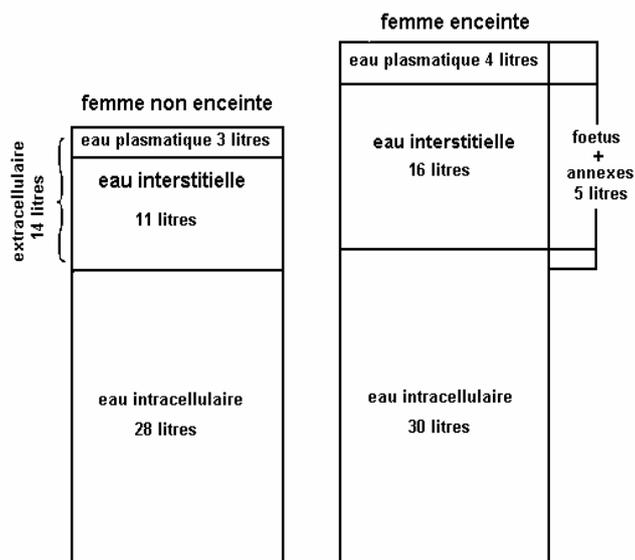


Figure 1 : la répartition des compartiments hydriques chez la femme enceinte et non enceinte

Au niveau lipidique, il est observé un ajout de trois à quatre kilogrammes de graisse au cours des deux premiers trimestres, et jusqu'à dix kilogrammes en fin de grossesse. Le volume apparent de distribution des médicaments lipophiles va donc augmenter.

Il y a ainsi augmentation du volume de distribution : donc diminution des concentrations initiales ou maximales, et augmentation de la demi-vie d'élimination de la molécule.

2. Au niveau des protéines plasmatiques, il peut être observé certains changements :

L'albumine est la principale protéine plasmatique à laquelle se fixent certains médicaments. Cette dernière voit ses taux baisser pendant la grossesse, conséquence de l'hémodilution. (On parle d'Hypoalbuminémie dilutionnelle physiologique.)

La concentration en alpha 1 glycoprotéine est, elle aussi, diminuée.

Ainsi les molécules se liant à l'albumine ou l'alpha 1 glycoprotéine vont se retrouver avec des fractions libres plus importantes. Le médicament sera plus rapidement actif. Il y a alors un risque accru de toxicité.

3. Comme nous l'avons déjà vu, les débits sanguins, notamment périphériques, sont plus élevés (augmentation de 30 à 40% au premier trimestre), ceci favorise la distribution du médicament. Les débits sanguins rénaux et utérins sont aussi augmentés.

3) La métabolisation (5-7-9-10)

La métabolisation (ou biotransformation) est un processus préparant la molécule à l'excrétion.

Au cours de la gestation le débit sanguin hépatique est peu modifié, mais la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques et l'augmentation de la clairance intrinsèque des enzymes provoque une augmentation de la biotransformation de certains médicaments.

Les hormones sont généralement inhibiteurs compétitifs des enzymes, la progestérone quant à elle stimule l'activité de ces dernières. Elle induit ainsi le métabolisme de la carbamazépine, de la phénytoïne et de l'acide valproïque.

Les œstrogènes favorisent la rétention biliaire inter hépatique et prolongent ainsi le temps de séjour dans l'organisme.

Récemment il a été mis en évidence une augmentation de l'activité du cytochrome CYP2D6 dans une étude concernant dix-sept femmes enceintes de trente-six semaines comparées à un groupe témoin en période post-partum. On a pu ainsi prévoir une augmentation de la clairance des molécules métabolisées par ce cytochrome. Notons que certains psychotropes sont concernés : halopéridol, imipramine, clomipramine et paroxétine (5).

4) L'élimination (5-6-7-8-9-10)

Nous observons une **augmentation de la filtration glomérulaire** (plus de 50% dès le début de la gestation) liée notamment à une augmentation du flux sanguin. La filtration glomérulaire diminuerait ensuite lors des trois dernières semaines de grossesse pour retrouver une valeur de post-partum pendant la dernière semaine. Seule la réabsorption tubulaire reste inchangée. Ceci va majorer la clairance des médicaments.

Pour information, les valeurs de pharmacocinétique de la femme non gravide, donc normales, sont retrouvées deux mois après le post-partum.

CONCLUSION :

Certaines modifications physiologiques de la grossesse sont en corrélation avec des changements de pharmacocinétique des molécules. Cependant, peu d'études actuelles permettent d'affirmer les conséquences réelles de ces changements. Pour l'instant, ce sont les médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont surtout surveillés et dont la cinétique est prise en compte. En effet, pour ce type de molécule, de faibles changements de cinétique peuvent facilement se répercuter sur leur concentration dans l'organisme. Ainsi leur effet thérapeutique peut s'en retrouver modifié, annulé (si la concentration est trop basse), ou au contraire devenir toxique (si la concentration devient trop importante). Ces médicaments seront donc à surveiller plus particulièrement pendant la grossesse où les volumes lipidiques et hydriques sont nettement modifiés.

B. Le passage transplacentaire et la cinétique des médicaments dans l'unité foeto-placentaire

1) Le placenta (8-13)

Un nouvel organe se met en place dès le début de la grossesse : le placenta. C'est un organe de gestation unique aux mammifères, qui se développe au cours des premières semaines de grossesse. Il est très vascularisé. Il fait partie des annexes embryo-fœtale qui sont composées : du placenta, du cordon ombilical, des membranes amniotiques enveloppant le sac amniotique occupé par le liquide amniotique et l'embryon/fœtus.

Le placenta a deux rôles principaux :

- Tout d'abord, il va permettre les **échanges sanguins, gazeux et nutritionnels** entre la mère et l'embryon (puis le fœtus). Il est donc indispensable à la croissance et à la survie de l'œuf. Les circulations maternelles et fœtales ne communiquent pas mais sont séparées par le revêtement de la villosité et par les parois des vaisseaux. C'est à travers ces « barrières » placentaires que vont s'effectuer les échanges d'oxygène et

dioxydes de carbone (c'est la respiration fœtale), et les apports en glucides, lipides, protéines et sels minéraux (c'est la nutrition).

- Enfin il fonctionne comme une **glande endocrine** et ainsi il sécrète certaines hormones seules : l'H.C.G et l'hormone lactogène placentaire (ou H.L.P), dont l'activité et la structure s'apparentent à celles de l'hormone de croissance et de la prolactine. Le placenta sécrète aussi des hormones sexuelles stéroïdiennes comme la progestérone et les œstrogènes mais en association avec les compartiments maternel et fœtal.

2) Le passage trans-placentaire (6-7)

Le terme de « barrière » foeto-placentaire est toujours utilisé même si en pratique il a été démontré que le placenta limite peu le passage de la mère à l'enfant des xénobiotiques. Il fonctionnerait plutôt comme un filtre. De nombreuses études ont prouvé que la plupart des molécules passent cette barrière.

Le passage des molécules se fait par transport passif (le plus souvent) ou actif, et des facteurs vont influencer ce passage :

Facteurs propres à la molécule :

- La constante d'acidité pKa (les molécules non ionisées passent plus facilement)
- Le poids moléculaire : tous les médicaments d'un poids moléculaire inférieur à 600 daltons passent le placenta. Seules de grosses molécules telles que l'insuline et l'héparine seront stoppées.
- La liposolubilité (facteur déterminant en cas de Poids moléculaire limité, ainsi les médicaments lipophiles comme les psychotropes passeront plus facilement)
- Le pH : on observe un gradient de pH de la mère vers le fœtus, ce qui favorise le passage des bases faibles.

Facteurs physiologiques :

- L'âge de la grossesse : selon la vitalité fœtale, plus on avance dans la grossesse plus l'épaisseur du placenta diminue et sa surface augmente. Ceci favorise le passage des molécules.

- La liaison aux protéines plasmatiques : la fraction libre étant augmentée la diffusion en sera majorée car seule la fraction libre est diffusible.
- Le débit sanguin maternel et foetal

Cependant, le placenta va ralentir le passage des médicaments de la mère vers l'unité foeto-placentaire. En effet, il faudra en moyenne une heure pour que le taux de médicaments atteigne 10% du taux maternel chez le fœtus.

3) La cinétique des médicaments dans l'unité foeto-placentaire (5-6-7)

La plupart des transferts se font par le placenta, par l'intermédiaire des circulations maternelle et foetale. Très peu d'échanges s'effectuent directement du compartiment maternel à la cavité amniotique. Le plus souvent, les produits retrouvés dans le liquide amniotique sont d'abord passés par le fœtus.

La vascularisation du fœtus est principalement dirigée vers l'encéphale et le cœur. Ils sont donc exposés de façon répétée aux médicaments, et deviennent ainsi les organes cibles des malformations potentielles. Nous assistons à un shunt du foie et des poumons.

Concernant le métabolisme placentaire, le foie foetal contient des enzymes mais elles sont souvent immatures (L'activité enzymatique est estimée à deux pourcent de celle d'un adulte normal). Quant à la biotransformation extra hépatique, elle est aussi très faible. Ainsi le métabolisme foetal est négligeable. Cependant il est à craindre une accumulation de métabolites à l'origine d'effets tératogènes.

Le médicament est ensuite filtré par un rein immature et éliminé dans le liquide amniotique. La capacité d'excrétion urinaire du fœtus est faible. L'urine est sécrétée dans le liquide amniotique puis est déglutie par le fœtus, d'où les passages multiples du médicament chez ce dernier. L'élimination dépend donc principalement des fonctions maternelles.

Dans la vie in utero, il existe un équilibre entre le compartiment foetal et maternel: le médicament peut repasser chez la mère. On dit qu'elle joue le rôle d'organe épurateur du fœtus. A l'accouchement, l'unité materno-placento-foetale se rompt. Si la mère a pris un médicament pendant sa grossesse, le bébé garde dans son organisme ce médicament car il

n'a plus sa mère comme organe épurateur. De plus, son rein et son foie sont immatures donc la demi-vie du médicament augmente ainsi que sa concentration. Il existe alors un risque de toxicité néonatale.

Ceci est notamment le cas avec les médicaments sédatifs, responsables du « floppy infant syndrom ». L'enfant est hypotonique, mou, avec défaut de succion (syndrome fréquent avec les benzodiazépines et le lithium).

Un effet chez le nouveau-né est prévisible pour tout médicament entraînant une pharmacodépendance physique ; car il y a modification des récepteurs, au niveau du système nerveux principalement. Ainsi le nouveau-né devient dépendant in utero et il sera possible d'observer un syndrome de sevrage à la naissance.

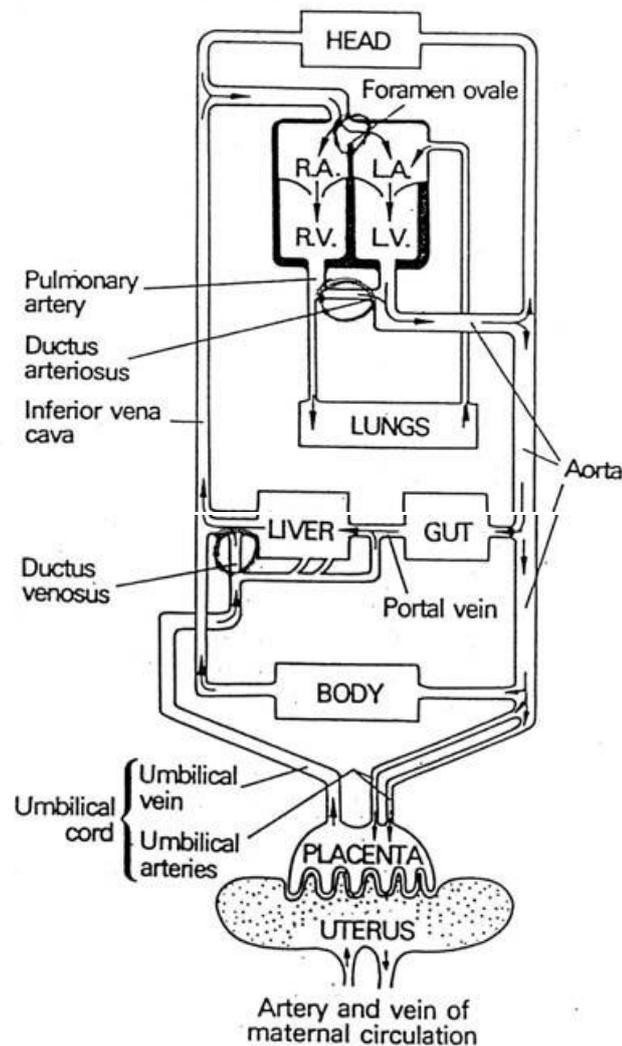


Figure n°2 : La circulation foeto-placentaire

II. Le développement embryonnaire et foetal et les effets des substances exogènes

A. Généralité sur la chronologie du développement embryo-foetal (13-14-15)

Le développement prénatal nécessite **38 semaines** pour transformer une cellule unique (le zygote, qui est le résultat de la fécondation), en un individu d'environ trois kilogramme et 50 cm de long composé de plusieurs milliards de cellules.

Le développement prénatal peut être divisé en deux parties :

-une **période embryonnaire**, qui démarre au moment de la fécondation et qui couvre les huit premières semaines de grossesse.

-une **période foetale**, qui correspond au sept derniers mois du développement prénatal.

1) Période embryonnaire:

Cette période est courte mais elle est fondamentale. Elle débute par la période péri-implantatoire pendant les quinze premiers jours.

La première semaine de développement embryonnaire qui fait suite à la fécondation correspond aux phases de segmentation et de migration de l'œuf. A la fin de cette semaine commencera l'implantation dans la muqueuse utérine. Du huitième au quatorzième jour post conception, c'est la phase de nidation et d'implantation ainsi que de la transformation de l'embryoblaste en embryon didermique. Ce dernier est constitué de deux feuillets : l'endoblaste (qui donnera le sac vitellin) et l'ectoblaste (qui donnera la cavité amniotique). Cette période est le stade du « tout ou rien ». C'est-à-dire qu'il est considéré que l'exposition à un xénobiotique (comme un médicament) durant cette période peut soit stopper nette la grossesse par une fausse couche, ou soit n'avoir aucun effet.

Lors de la troisième semaine de grossesse, un troisième feuillet, le mésoblaste, se met en place : c'est la gastrulation. Se déroule ensuite la délimitation de l'embryon : correspondant au processus qui permet la transformation de l'embryon à forme discoïdale en forme humanoïde.

C'est à partir de la quatrième semaine que débiteront l'**organogenèse** et la **morphogenèse**. C'est le développement de l'ébauche des organes et de l'ensemble des systèmes qui permettront à l'organisme humain de fonctionner normalement. Des cellules de chacun des trois feuillets vont subir des différenciations qui conduiront à la constitution de l'organisme. Vers la fin du deuxième mois les principales formes extérieures du corps sont reconnaissables.

Une des premières étapes est la neurulation qui correspond à la mise en place du tube neural et la formation du système nerveux. A partir de l'endoblaste, il y a formation de la plaque neurale qui donnera d'un côté le tube neural et d'un autre les crêtes neurales. Ces derniers sont les précurseurs respectifs du système nerveux central et du système nerveux périphérique. La neurulation se termine avec la fermeture du tube neural qui a lieu au 35^{ième} jour. De la quatrième à la huitième semaine se déroule l'organisation des vésicules cérébrales (tube neural céphalique). A la fin des neuf mois de grossesse, le cerveau du fœtus est quasiment identique à celui d'un adulte.

Parallèlement le système vasculaire commence à apparaître, ainsi que le tube cardiaque primitif. Le système cardio-vasculaire finit de se mettre en place avec l'émergence du cœur et son cloisonnement entre la septième et la huitième semaine de développement.

Le pronéphros correspond à l'ébauche primitive du système rénal. Il est constitué lors de la troisième semaine de développement, mais ce n'est qu'à partir de la huitième semaine que démarre la néphrogenèse pour se terminer à la 38^{ème} semaine de grossesse. Nous pouvons noter que les reins du nouveau-né seront fonctionnels mais immatures.

Le développement de l'intestin primitif commence à la 4^{ème} semaine avec l'apparition de l'œsophage et de l'estomac et la séparation de l'ébauche respiratoire (diverticule respiratoire). Lors de la 12^{ème} semaine de développement, les entérocytes acquièrent des propriétés d'absorption, les cellules hépatiques commencent à sécréter la bile, et les canaux biliaire et cystique se développent.

La morphogenèse des membres se déroule de la 4^{ème} à la 8^{ème} semaine de développement.

Le développement de la face, tête et cou, est marqué par l'apparition des arcs branchiaux qui se forment de la 4^{ème} à la 5^{ème} semaine de développement. A la fin de la 4^{ème} semaine l'ébauche de la face est centrée par le « *stomodaeum* ». Le cloisonnement de ce dernier va aboutir à la formation de la bouche et des deux fosses nasales. Au cours de la 6^{ème} et 7^{ème} semaine, le développement de la face progresse. Les lèvres et la mâchoire sont formées, les ailes du nez apparaissent, la langue s'abaisse et le palais se met en place. Simultanément le septum nasal progresse vers le bas et vient s'unir à la face supérieure du palais définitif. Ainsi les deux fosses nasales sont formées.

Les organes génitaux se mettent en place plus tardivement. En effet, ils se développent à la fin de la période embryonnaire pour s'achever au cours du 4^{ème} mois de grossesse.

La période embryonnaire est une phase critique de l'organogenèse. En effet, la mise en place des organes au cours de cette période permet de décrire pour chaque appareil, une phase critique importante à connaître en cas d'exposition à un facteur tératogène. L'atteinte d'une ébauche engendre un arrêt du développement de l'organe et l'incapacité à franchir les étapes ultérieures de l'organogenèse. Il en résulte des anomalies en cascade à l'origine de malformations congénitales.

2) Période foetale :

A partir de la 9^{ème} semaine de grossesse nous parlons de fœtus. Ce dernier a acquis les caractéristiques de l'espèce et au cours de cette période il va entrer dans une phase de maturation et de croissance volumique. La croissance foetale est rapide et caractérisée par le développement rapide du placenta et par des modifications des proportions des segments du corps. Comme nous l'avons vu précédemment, certains organes continuent à se différencier pendant cette période (organes génitaux, système rénal).

B. Les effets des substances exogènes sur le développement embryonnaire

(5-6-7)

Nous avons vu que les substances exogènes peuvent atteindre l'embryon/fœtus durant la grossesse. Quels peuvent alors être leur impact sur le développement embryonnaire et fœtal ?

1) Agent tératogène et foetotoxique

❖ Agent tératogène :

Un agent tératogène est un agent mécanique, chimique, physique ou microbien qui est susceptible de déterminer une malformation chez l'embryon. On parle alors de **tératogénicité**.

Qu'est-ce qu'une malformation ?

Une malformation correspond à une ou des anomalies d'un territoire d'un organisme. Pour qu'une malformation existe à la naissance il faut qu'elle soit compatible avec le développement de l'embryon. Cette anomalie est soit isolée, soit multiple (on parle alors de poly malformation). Ainsi, la cause peut être unique mais les cibles multiples. Il existe de nombreux types de malformation et leurs impacts sont aussi très variables.

Qu'elles sont les causes et les mécanismes des malformations ?

Les causes sont multiples et variées : environnementales, génétiques ou mixtes. Il faut savoir que 60% des malformations congénitales ont une cause inconnue.

Qu'elle est la fréquence et la nature des malformations chez l'homme ?

Il est considéré à l'heure actuelle que le taux de malformations détectées à la naissance (malformations congénitales) est de **2 à 3%**. En réalité ce pourcentage pourrait être revue à la hausse à la conception car un certain nombre de malformations, étant plus importantes, ont entraîné une fausse couche, donc elles ne sont pas comptabilisées à la naissance (nous parlons alors de malformations létales).

Comment détecter, éviter et prévenir une malformation ?

Aujourd'hui il est possible de détecter les anomalies avant la naissance, ce qui n'était pas le cas il y a quelques années. Pour cela l'apparition de l'échographie a été capitale puis d'autres techniques sont venues compléter les moyens de détection de malformation (exemples : prélèvement sanguin, recherche génétique...).

Cependant il n'est pas aussi facile de prévenir l'apparition de malformation. Le seul point sur lequel il est possible de travailler est d'éviter l'exposition à un risque potentiel (médicaments, radiations, agents infectieux...)

❖ Agent foetotoxique :

Est considéré comme agent foetotoxique toute substance responsable d'une toxicité pour le fœtus (anomalie fonctionnelle, retard de croissance, cancérogenèse à distance...)

2) Le médicament comme agent tératogène (ou foetotoxique) potentiel :

Administrer ou prescrire un médicament à la femme enceinte n'est pas si facile, car un risque tératogène (et foetotoxique) existe. C'est le scandale du thalidomide qui a fait « apparaître » les potentielles propriétés tératogènes des médicaments. Suite à l'observation de malformations imputables à ce médicament (phocomélie), une attention particulière s'est portée sur l'effet tératogène des médicaments. A l'heure actuelle ce risque n'a été étudié que pour très peu de médicaments. En effet, il est difficile de prévoir les effets des médicaments chez la femme enceinte puisque pour des raisons éthiques elles sont exclues des essais cliniques.

3) Calendrier des risques tératogènes

Un agent tératogène peut être à l'origine de malformation. Il existe, au cours du développement, des périodes critiques caractéristiques de l'espèce au cours desquelles chacun des tissus et organes en formation a une sensibilité maximale aux agents tératogènes. La fenêtre d'action de ces agents se situe au cours de l'organogenèse avec des timings différents selon la zone et l'espèce. Ainsi la gravité d'une malformation est due à la résultante de plusieurs facteurs, parmi lesquels la nature et l'intensité de l'agent tératogène, ainsi que la période à laquelle il agit et l'espèce considérée. Ceci rend donc difficile l'extrapolation de l'animal à l'espèce humaine à partir des expérimentations animales.

A partir de l'étude du développement embryonnaire et fœtal humain, il a été défini un calendrier des risques tératogènes :

- Dans les premières semaines de développement (période péri-implantatoire): **effet « tout ou rien »**. L'agent tératogène présent pendant cette période n'aura aucune conséquence sur le développement embryonnaire, ou sera responsable d'une fausse couche.
- Entre la 3^{ème} et la 8^{ème} semaine de grossesse (période de l'organogenèse), le **risque malformatif est majeur**.
- Après l'organogenèse, c'est à dire pendant la période fœtale, il n'y aura pas de risques tératogène ou malformatif. Par contre, des **toxicités fœtales** peuvent être retrouvées : retard de croissance intra utérine, accoutumance avec syndrome de sevrage à la naissance...

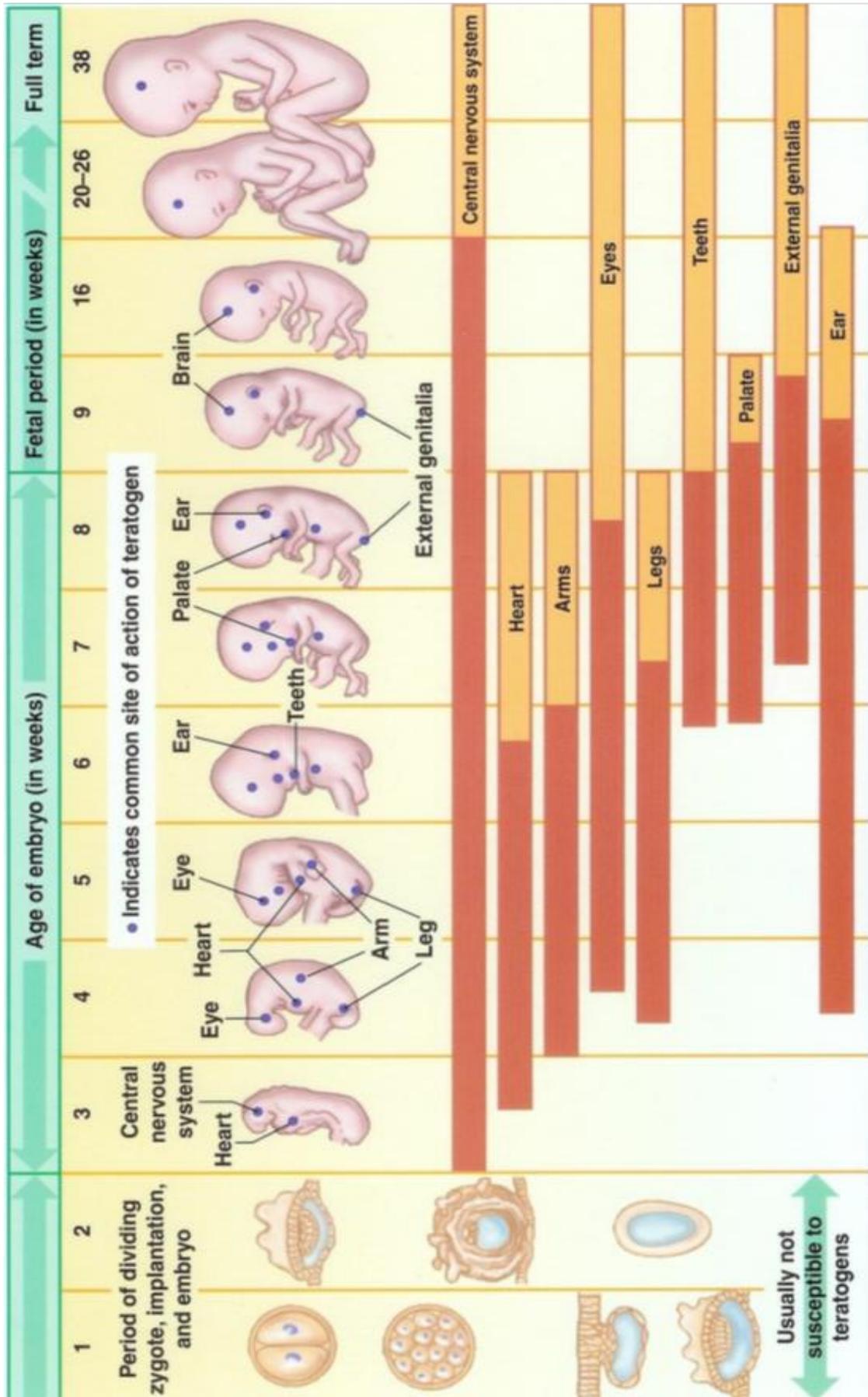
Le risque est décroissant avec le temps : au fur et à mesure que l'organogenèse se déroule, le risque de malformation décroît.

Nous avons vu précédemment la chronologie de mise en place des organes, ainsi le calendrier des risques tératogènes peut déterminer pour chaque organe ou système la période la plus à risque :

- Le système nerveux : de la troisième à la huitième semaine de développement le risque est majeur, puis il régresse en début de période fœtale. Toute la période de l'organogenèse est donc à risque. Nous verrons dans la partie concernant les psychotropes que certains sont responsables d'anomalie de fermeture du tube neural. Ce phénomène de fermeture se déroule vers le 35^{ème} jour de grossesse, une exposition à ces médicaments près de cette période présente un risque.
- Le système cardiaque : il se met en place de la fin de la troisième semaine à la septième. Ce qui correspond à la période à risque de malformation cardiaque.
- Le palais : cette partie de la tête peut être le siège d'une malformation assez connue : la fente orale ou fente labiale/palatine, communément nommée « bec de lièvre ». Les agents tératogènes agiront alors entre la sixième et la huitième semaine de développement.

- Les organes génitaux : des anomalies peuvent apparaître suite à une exposition en fin d'organogenèse entre la septième et la neuvième semaine de grossesse.
- Les membres : la formation des bras commence légèrement avant celle des jambes mais la période à risque est à peu près similaire : de la 4^{ème} à la 6^{ème} semaine.

Figure n°3 : Calendrier du risque tératogène



4) Les autres effets potentiels des médicaments utilisés pendant la grossesse (5-6-7)

Ce sont les risques de malformations qui sont principalement « montrés du doigt », étudiés et craints lors de l'utilisation de médicament pendant la grossesse. Cependant d'autres effets peuvent être attendus, et certains sont encore peu étudiés : ce sont les **troubles néonataux** et les **effets sur le développement psychomotricien à long terme** des enfants exposés in utéro.

Les effets néonataux sont ceux observés à la naissance ou dans les premières heures de vie chez le nouveau-né. Ils peuvent prendre plusieurs formes selon la molécule en cause, et sont généralement réversibles en quelques jours. Une prise en charge spéciale sera souvent nécessaire avec une surveillance renforcée et parfois des examens supplémentaires. Ils surviennent lors d'une exposition en fin de grossesse, près du terme.

Les effets à long terme sur le développement sont encore trop peu suivis chez les enfants exposés à des médicaments pendant la vie intra-utérine. Comme nous le verrons pour certains psychotropes, quelques études sur le sujet commencent à apparaître.

CONCLUSION :

La prise de médicament pendant la grossesse peut s'avérer nécessaire. Il faudra alors évaluer l'intérêt d'un traitement et surtout le rapport bénéfice/risque en se reportant notamment au calendrier de risque, en fonction de la molécule choisie et de la période de la grossesse.

Nous manquons aujourd'hui de données sur le potentiel tératogène des médicaments. Les recommandations restent ainsi peu précises sur le sujet. Cependant, de plus en plus d'études et de rapports de cas nous permettent d'enrichir les connaissances sur les malformations éventuelles provoquées par certains médicaments. Et même si l'extrapolation n'est pas toujours évidente, les études animales permettent de comprendre certaines anomalies.

Des instances tentent d'orienter les professionnels de santé et les patients en classant les médicaments selon leur risque tératogène. C'est le cas de la FDA (Food and Drug Administration) qui propose une classification des agents tératogènes en différents niveaux de risque. (16)

La FDA (Food and Drug Administration) a mis en place une échelle de classement des agents tératogènes:

- Risque A : études contrôlées ne montrant aucun risque chez l'homme
- Risque B : aucun risque tératogène chez l'animal
- Risque C : effets retrouvés chez l'animal ; évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque cas.
- Risque D : effets chez le fœtus ; mais réel bénéfice maternel
- Risque X : contre-indiqué au cours de la grossesse effet tératogène démontré et aucun bénéfice maternel.

Il faut donc se rappeler que le risque zéro n'existe pas, mais qu'il n'y aura jamais un risque de 100% de malformation (risque maximal retrouvé pour le thalidomide ou l'isotrétinoïne de 20 à 30%). De plus, le taux moyen de malformation dans la population générale est estimé de 2 à 3%. Ensuite, certains traitements sont indispensables à la mère, et un médicament « à risque » ne doit pas forcément être « contre-indiqué » en cours de grossesse, car il serait parfois encore plus délétère pour la dyade mère-fœtus de ne pas traiter. Le diagnostic anténatal permet aussi de détecter les éventuelles anomalies.

Nous allons maintenant étudier les données disponibles sur les psychotropes lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse.

III. Les psychotropes et la grossesse

Les psychotropes désignent les substances ayant un effet sur l'activité cérébrale au niveau du système nerveux central. Les médicaments psychotropes sont utilisés dans le traitement des différentes pathologies psychiatriques.

Nous allons étudier leur utilisation dans une situation particulière : la grossesse. Pour chaque classe de psychotrope, nous exposerons les différents risques potentiels : tératogénicité et foetotoxicité, risques maternels, néonataux, et sur le développement psychomoteur à long terme. Pour cela, nous nous sommes basés sur un ensemble bibliographique : nous avons utilisé à la fois les recommandations du CRAT, de la FDA, ou de l'ANSM, et les RCP des médicaments ; et des études et des textes de la littérature. Pour ces dernières recherches nous avons sélectionné des articles sur MEDLINE en considérant les résultats datant des dix dernières années.

A. Les thymorégulateurs

Les Thymorégulateurs sont des médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'humeur, nommés à ce jour troubles bipolaires. Ce type de pathologie psychiatrique est plus fréquent chez le sexe féminin et l'âge moyen d'apparition de tels troubles correspond à la période de début de vie reproductive. Il arrive donc souvent que le corps médical et la patiente se retrouve dans la situation particulière d'un choix de traitement en vue ou au cours d'une grossesse. Se pose alors les questions sur les risques potentiels pour le fœtus et l'enfant à venir.

Nous présenterons donc les différentes molécules reconnues comme thymorégulatrices (lithium, carbamazépine, valproates et lamotrigine). Les antipsychotiques atypiques sont de plus en plus utilisés dans certains cas, ils seront développés dans la partie des Neuroleptiques.

1) Le lithium

Le lithium est le traitement de référence des troubles de l'humeur. Son utilisation chez la femme enceinte a mis en évidence des effets sur le développement embryonnaire, qui en font aujourd'hui un médicament tératogène. Quels sont précisément les risques tératogènes induits par ce médicament ? Quels sont les autres effets encourus ? Quels sont les recommandations pour une prise en charge optimale ? (2)

a. Les risques chez la parturiente

Les modifications physiologiques de la grossesse vont perturber les concentrations plasmatiques de l'ion lithium. En effet, le volume liquidien va se trouver augmenté (cf paragraphe précédent), ainsi **la lithémie risque d'être diminuée**. De plus, la clairance rénale augmente notamment en fin de grossesse, ce qui accentue l'excrétion rénale de l'ion et perturbe aussi la lithémie. Il est donc fréquent que les posologies du lithium soient augmentées chez la parturiente. Des dosages réguliers de la lithémie seront nécessaires pour rester dans l'intervalle thérapeutique tout au long de la gestation. Rappelons que ce médicament a une fenêtre thérapeutique étroite. Une surveillance mensuelle en début de grossesse puis hebdomadaire sera mise en place. (1-3-23)

En fin de grossesse la posologie devra être diminuée pour éviter un surdosage suite à l'accouchement, induit par une augmentation de la concentration en lithium. Ceci s'explique par une diminution du volume vasculaire au moment de la délivrance. Selon les pratiques et les auteurs cette diminution de posologie pourra être effectuée une à deux semaines avant le terme ou à l'amorce du travail. (2-3)

Il n'existe pas de taux sérique idéal chez la mère, ce qui est important c'est de maintenir celui qui la stabilise. Le RCP rappelle que la dose minimale efficace sera recherchée. (1-17)

Cependant certaines études ont essayé de déterminer les posologies maximales en lithium a utilisé pendant une grossesse. C'est le cas de l'étude de Horton et al (18) qui est basée sur un modèle pharmacocinétique et physiologique. Suite à leurs observations, ils concluent que les effets néonataux du lithium sont concentrations dépendants, qu'une concentration maximale fœtale est identifiable et proposent ainsi un schéma thérapeutique pour maximiser la concentration maternelle dans le cerveau et minimiser celle chez le fœtus,

pour diminuer les risques néonataux. Ce schéma suggère une posologie maximale de 400 milligrammes trois fois par jour. Il faut rappeler que ces résultats viennent d'une simulation et n'ont pas été validés chez l'animal ou dans des essais cliniques. De plus, les posologies et les réponses au traitement par lithium varient avec les individus.

Dans la période immédiate du post-partum, une surveillance précise de la lithémie chez la femme reste importante jusqu'au retour à l'équilibre. La posologie antérieure à la gestation doit être rétablie le plus tôt possible après l'accouchement. (1)

Certaines publications mettent en avant une augmentation des complications obstétricales chez la femme prenant du lithium. Viguera et al. (19) retrouvent 27 à 40% de complication obstétricales chez les sujets de leur étude (pour de faible à de plus forte posologie). Les complications qui ont été décrites sont : l'hydramnios principalement, mais aussi des pré-éclampsies et des diabètes gestationnels.

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques

Le lithium est considéré comme un agent tératogène. Son utilisation ancienne a permis de déceler les **risques de malformations, principalement cardiaques**, encourus lors d'une grossesse sous ce médicament. La **maladie d'Ebstein** est la plus représentée de ces malformations. Elle correspond à une anomalie de l'insertion de la valve tricuspide au niveau du ventricule droit. Cette pathologie n'est pas incompatible avec la vie mais elle est grave et elle semble surexprimée en cas d'exposition in utéro au lithium. De ce fait, elle retient l'attention. Les autres anomalies cardiaques rencontrées sont par exemples : une atrésie de la valve mitrale, une communication intra ventriculaire... (1-2-3-4)

Si la sphère cardiaque semble être la plus touchée par une exposition au lithium, c'est que ce dernier agit lors de l'organogenèse cardiaque qui a lieu entre le 20^{ème} et le 50^{ème} jour post conception (soit de la cinquième à la dixième semaine aménorrhée) (4). Le premier trimestre correspond donc à la période à risque de malformation lors de l'utilisation de lithium. Il est ainsi retrouvé dans la plupart des recommandations de contre-indiquer ou d'éviter un traitement par cette molécule au cours des premières semaines de gestation, notamment jusqu'au 57^{ème} jour post-conception. (16-17-20-22)

Cependant, le chiffrage du risque de cardiopathie sous lithium est encore discuté, et certains critiquent une surestimation des malformations sous ce médicament. (1)

C'est principalement à partir du « registre international des bébés lithium », mis en place pendant les années soixante, que sont apparues les premiers chiffres sur les risques de malformations congénitales chez les foetus de mère traitées par du lithium au cours de la gestation, et notamment pendant le premier trimestre de la grossesse. D'après ces données, Schou et al (1) rapportent un taux de malformations cardiaques 400 fois plus élevé chez les « bébés lithium » par rapport à la population générale. La plus grande fréquence concerne la maladie d'Ebstein. En effet, le taux de cardiopathies représente 10% des enfants de mère traitée par le lithium dont 3% de maladie d'Ebstein. Pour comparaison, la fréquence de base de malformation cardiaque dans la population générale est estimée de 0,5% à 1% ; et celles plus spécifique de maladie d'Ebstein concerne 1/20 000 de personne.

D'autres études ont été menées par la suite et tempèrent ces résultats. Une des plus récentes, menée par McKnight et al en 2012 , ne retrouvait pas de risque augmenté de malformation congénitale majeure, pas même pour la maladie d'Ebstein. Pour Gentile (2012), le risque tératogène sous lithium doit être considéré comme faible au cours du premier trimestre et estime que le risque de décompensation pendant cette période est beaucoup plus délétère pour la mère et sa progéniture. Une posologie minimale efficace devra être recherchée. (19-24)

La fréquence des malformations cardiaques sous lithium est actuellement estimée à moins de 7% des enfants exposés in utéro dont 1% d'Ebstein, ce qui est loin des premiers chiffres publiés. (2) Mais le risque semble toujours plus élevé que pour la population générale. (20)

L'ANSM rappelle les effets malformatifs cardiaques possibles lors d'une exposition intra utérine au lithium, mais précise que son utilisation est envisageable pendant la grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique. (20)

Le lithium est classé en catégorie D pour son effet tératogène cardiaque par la FDA (16). Cependant elle modère ce classement en apportant les résultats des études récentes qui semblent moins alarmantes.

Les RCP nous informent que les données actuelles concernent des études de petites tailles et inégales mais qu'elles vont toutes dans le sens d'une augmentation du risque d'anomalies cardiaques. Ce dernier reste difficilement quantifiable précisément. Ainsi, chez une femme bien équilibrée sous lithium la poursuite du traitement peut être envisagée et sera alors accompagnée de dépistage par échographie fœtale. Si l'état psychiatrique de la femme le permet, le médicament sera interrompu jusqu'à la fin du second mois de grossesse. Notons que l'arrêt devra être progressif, réparti sur une dizaine de jours. La dernière prise sera effectuée maximum cinq jours avant le début de l'organogenèse cardiaque, soit avant le 16^{ème} jour post-conception (quatrième semaine aménorrhée et deux jours). Le traitement pourra être réintroduit après le 50^{ème} jour post-conception (soit la neuvième semaine aménorrhée). (17)

Pour le CRAT (21), le lithium n'est pas contre-indiqué pendant la gestation mais son utilisation nécessitera certaines précautions. Quatre situations sont exposées :

- Le premier cas est celui d'une prescription de lithium chez une femme en âge de procréer. Ici, le CRAT recommande de s'assurer que la personne ne soit pas enceinte et qu'elle ait une contraception efficace en l'informant des risques pour le fœtus en cas de grossesse.
- Dans le cadre d'une planification de grossesse chez une femme traitée par ce thymorégulateur, il sera préférable d'arrêter le traitement de la conception jusqu'à la fin de l'organogenèse cardiaque (soit le cinquantième jour post conception). Si cependant l'arrêt semble difficile (patiente avec risque de décompensation thymique), la poursuite du traitement est possible avec une surveillance.
- Si un trouble de l'humeur se manifeste au cours de la grossesse, l'emploi du lithium est possible si nécessaire pour l'état maternel. Lorsque l'introduction du médicament a lieu pendant l'organogenèse cardiaque, un dépistage de malformation cardiaque sera fait par échographie cardiaque (environ de la 22^{ème} à la 24^{ème} semaine aménorrhée). L'introduction ou la réintroduction après l'organogenèse cardiaque ne pose pas de soucis.
- En cas de découverte de grossesse sous lithium, il n'est pas recommandé d'arrêter brutalement le traitement. Une fois le deuxième mois passé l'arrêt est inutile. Si une

exposition au premier trimestre a eu lieu un dépistage par échographie fœtale sera réalisé. Le CRAT rappelle que l'avis d'un spécialiste pour la poursuite du lithium reste nécessaire.

Il faut savoir qu'un diagnostic précoce de malformations cardiaques majeures induites par le lithium peut être élaboré. Ceci grâce notamment à une échographie cardiaque entre la 16^{ème} et la 18^{ème} semaine de grossesse. Une éventuelle interruption médicale de grossesse pourra alors être discutée si une anomalie grave est découverte. Les malformations plus atténuées ne seront détectables qu'entre la 20^{ème} et la 22^{ème} semaine.

La contre-indication formelle du lithium pendant la grossesse n'est plus d'actualité. En pratique le lithium sera évité si possible pendant l'organogenèse cardiaque (jusqu'au 57^{ème} jour post-conception). Sinon une surveillance et un diagnostic anténatal seront mis en place. (1-3-4)

Pour les effets foetotoxiques, certains auteurs rapportent un retard de croissance intra-utérine. (22)

c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant

- Effets néonataux

Le « **floppy baby syndrome** » (syndrome du bébé mou) est la complication néonatale potentiellement grave pouvant apparaître sous lithium. Celle-ci est caractérisée par une cyanose, une faible capacité de succion, une tachypnée, une tachycardie et s'accompagne d'une mortalité éventuelle. D'autres **troubles transitoires** moins graves peuvent apparaître chez les nouveaux nés de femmes ayant été traité par du lithium pendant la grossesse. En effet quelques cas d'hypothyroïdies, hypothermies, hypoglycémies, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, troubles rénaux, poly hydramnios (résultant d'un diabète insipide) ont été décrits mais restent rares. Ces troubles néonataux sont réversibles en une dizaine de jours avec l'élimination de l'ion. Ils seraient rencontrés lors d'administration du médicament jusqu'à l'accouchement et pour des taux plasmatique en lithium élevés, même si certains auteurs soutiennent que ces effets ne sont pas doses dépendants. (1-2-3-4-18-22)

De plus le nombre de prématurés semblent plus élevé pour les grossesses sous lithium. Et selon Newport et al. (23) les durées d'hospitalisation en post-partum sont plus longues, le score Apgar (évaluation de la vitalité d'un nouveau-né à la naissance) est significativement inférieur à la population générale, et les complications du système nerveux sont augmentées.

Yonkers et al ont mis en évidence un risque supposé de retard de croissance intra utérine pour les enfants exposés au Lithium. Dans une autre étude de Diav-citrin, il a été retrouvé un plus petit poids de naissance chez ces nouveaux nés. Cependant d'autres facteurs de risques pouvaient l'expliquer, tels que le tabagisme maternel, le sexe de l'enfant, l'âge de la mère...(19)

A la naissance, une surveillance et un bilan particulier concernera les « bébés lithium », il comportera notamment : une lithémie, un ionogramme, un bilan thyroïdien, une glycémie, une surveillance du rythme cardiaque, un ECG (Electrocardiogramme), et une observation du comportement. (3)

- Effets sur le développement psychomoteur (19-21-24)

Les différentes données actuelles s'accordent sur un **bon développement psychomoteur** à cinq ans des enfants nés de mère traitées par du lithium pendant la grossesse. Selon les informations disponibles, il n'a pas été retrouvé de différence sur le développement des enfants exposés au lithium in utero en comparaison à ceux non exposés. Viguera et al donnent des résultats rassurants sur le développement psychoaffectif de ces enfants.

d. Résumé et recommandations pratiques :

Les malformations cardiaques induites par le lithium sont connues, mais il est toujours difficile d'estimer le pourcentage de risque. Cependant il semblerait qu'il soit plus faible que prévu. Le risque reste réel et il faudra en tenir compte pendant la grossesse surtout pour une exposition au premier trimestre.

Une grossesse sous lithium est envisageable. Nous rappelons que l'interruption du traitement thymorégulateur peut avoir une répercussion délétère sur la mère et par

conséquent sur le fœtus (tentative de suicide, non investissement de la grossesse, conduites à risque...).

Ainsi si le lithium est utilisé au cours du premier trimestre, un dépistage néonatal par échographie est possible.

Lors de l'utilisation de cette molécule au cours des derniers mois de grossesse il est fréquent de découvrir des symptômes néonataux à la naissance. Il est donc recommandé de diminuer les doses en fin de grossesse quelques jours avant le terme. Ceci permettra aussi d'éviter un surdosage chez la mère.

2) Les anticonvulsivants

Certains antiépileptiques sont depuis déjà quelques années prescrits dans le traitement des troubles de l'humeur. C'est le cas des valproates (DEPAMIDE® et DEPAKOTE®), de la carbamazépine (TEGRETOL®) (et oxcarbazépine) et de la lamotrigine (LAMICTAL®).

En général, les risques de malformations liés aux antiépileptiques sont deux à trois fois plus élevés que dans la population générale où le risque est de 3%. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées chez les enfants nés de mère traitées par antiépileptiques sont : les anomalies de fermeture du tube neural, les fentes faciales et les malformations cardiaques.

Les résultats de la plupart des études concernent les femmes épileptiques traitées par ces médicaments. Encore peu de données se focalisent sur la femme bipolaire. Même si les effets indésirables généraux des médicaments sur le fœtus ou l'enfant exposé in utero seront identiques quelle que soit la pathologie traitée (épilepsie, trouble bipolaire, douleur), il ne faut pas oublier que la maladie en elle-même peut avoir des répercussions sur la grossesse et le développement fœtal.

Nous allons étudier séparément les différents anticonvulsivants utilisés dans le trouble bipolaire. Ainsi nous pourrons comparer les risques de l'utilisation de chacun d'eux pendant la grossesse.

2) 1. ACIDE VALPROÏQUE

Les valproates sont un ensemble de médicament de la famille des antiépileptiques. On y retrouve le divalproate de sodium DEPAKOTE[®], le valproate sodique DEPAKINE[®] et le valpromide DEPAMIDE[®]. Ils ont d'abord été utilisés pour leurs propriétés anti-convulsivantes mais aujourd'hui le divalproate de sodium et le valpromide ont des indications dans les épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire en tant que thymorégulateur.

a. Les risques chez la parturiente (1-5-17-21-22)

Un **risque hémorragique** peut être dû à ce médicament, et ce jusqu'à l'accouchement. Il se traduit par une thrombopénie et une diminution du fibrinogène. Cet effet indésirable est indépendant de la vitamine K. Un bilan sera effectué avant l'accouchement par une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et la mesure du temps de coagulation.

Pendant la grossesse les taux sériques des valproates diminuent, du fait d'une induction enzymatique. Une surveillance est essentielle pour assurer une efficacité du traitement par un éventuel ajustement des posologies.

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques

Après la mise en place de nombreux registres sur l'utilisation des valproates pendant la grossesse, les résultats ont confirmé que cet antiépileptique augmentait de façon importante le risque de malformation congénitale majeure (28). Ce médicament est un réel **agent tératogène**, classé en catégorie D par la FDA. Le CRAT le considère comme le plus tératogène des antiépileptiques et des thymorégulateurs. Ainsi, il va de soi que les valproates sont à éviter pendant une grossesse.

Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont : **les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida principalement)**, les dysmorphies faciales, les fentes faciales, les craniosténoses, et les malformations cardiaques, rénales, urogénitales et des membres (30). Le « syndrome fœtal du valproate » est décrit pour la première fois en 1984 par Diliberti qui propose cette appellation après observation de cas d'enfant avec anomalies mineures telles qu'une dysmorphie de la face associé ou non à des malformations majeures. Ce n'est que plus tard que sont décrites les atteintes du système nerveux central. (31)

Une méta-analyse estime que 10,7% des enfants exposés au valproate pendant la gestation ont une malformation congénitale importante. Le spina bifida étant l'une des plus fréquentes (2 à 3% des cas versus 0,05% dans la population générale) (27). D'autres chiffres, à peu près similaires, sont proposés dans des revues de la littérature: le risque de malformation étant estimé entre 12 et 15% ; soit trois à cinq fois supérieur au chiffre de la population générale.

Comme nous venons de le voir, la malformation la plus courante suite à l'exposition in utero au valproate est l'anomalie de fermeture du tube neural. Cette dernière se situe le plus souvent dans la région lombo-sacrée. L'effet du médicament sur le tube neural serait dû à son utilisation entre le 17^{ème} et le 30^{ème} jour post conception environ (soit entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine aménorrhée). Cette période correspondant à la mise en place du tube neural lors de l'organogenèse. Lorsque le valproate est utilisé avant la 20^{ème} semaine aménorrhée, une amniocentèse est à prévoir pour rechercher une éventuelle augmentation de l'alpha foeto-protéine, témoin d'une anomalie de la fermeture du tube neural. Il est conseillé d'associer à cet examen une échographie de la colonne vertébrale du fœtus entre la 16^{ème} et la 18^{ème} semaine aménorrhée. De plus en plus d'équipe médicale complète le dépistage par une électrophorèse de l'acétylcholine estérase du liquide céphalorachidien vers la 17^{ème} semaine.

Pour les malformations cardiaques, ce sont les semaines quatre à neuf qui sont les plus à risque. Alors que pour les craniosténoses, toute la grossesse peut être considérée comme période à risque.

Le taux d'anomalies induites par l'acide valproïque serait majoré par la présence dans la fratrie d'un enfant avec malformation liée à cette molécule. Campbell et al. ont étudié, d'après le registre britannique, le risque de récurrence de malformation congénitale majeure dans les familles dont un enfant est atteint d'une anomalie. Lorsque le premier enfant est atteint d'une malformation, le risque pour le second est de 16,8% contre 9,8% si l'aîné est indemne. Le risque s'élève à 50% pour les mères avec déjà deux enfants malformés. Les taux sont encore plus élevés avec une exposition in utero au valproate, surtout s'il est utilisé en association avec d'autres antiépileptiques et pour des doses fortes. (35)

Une étude récente de l'EUROCAT (*centre européen des agents tératogènes*) rapporte qu'une exposition au valproate en monothérapie majeure de façon significative le risque de six malformations spécifiques : spina bifida, communication intra ventriculaire, fente palatine, hypospadias, polydactylie, et craniosténoses. (28)

L'ANSM déconseille l'utilisation de ce médicament durant toute la durée de la grossesse. Elle estime que le taux de malformation est trois à quatre fois supérieur à celui de la population générale. Ce risque est encore plus important pour des posologies supérieures à 1000 mg par jour (36 Mawhinney et al.). En effet, le valproate est le seul antiépileptique pour lequel la relation dose/effet tératogène a été clairement confirmée. Cependant le risque de malformation existe même à faible dose. Les études de Vadja et al. et de Morrow et al, convergent vers des conclusions de dose dépendance. (19)

Le CRAT, le RCP et la FDA s'accordent donc sur l'éviction de l'acide valproïque pendant la grossesse et rappelle que son utilisation chez la femme en âge de procréer nécessite une contraception efficace.

HYPOTHESES DE L'EFFET TERATOGENE DE L'ACIDE VALPROIQUE :

Des études, notamment sur les rongeurs, ont eu pour but de chercher le mécanisme responsable de la tératogénéicité du valproate. Quelques pistes sont données.

Duncan (37) exprime l'idée qu'une composante pharmacogénétique pourrait expliquer l'effet tératogène et neurologique du valproate. Il pense que les recherches futures permettront d'identifier les femmes dont les enfants auront plus de risque d'être touchés par une malformation suite à une exposition in utéro à cette molécule. Une autre hypothèse à la tératogénéicité de ce médicament est avancée: le valproate agirait par inhibition de l'histone désacétylase (enzyme ayant un rôle important dans l'expression génétique). (38)

LA SUPPLEMENTATION EN ACIDE FOLIQUE : (17-39)

Une supplémentation en acide folique peut être proposée à la parturiente dans le but de prévenir les anomalies de fermeture du tube neural. L'intérêt de ce traitement préventif n'a pas été prouvé, de nombreuses études sur l'utilisation préventive de l'acide folique ne retrouvent aucune efficacité de cette supplémentation. D'après les registres sur l'Epilepsie

et la grossesse, 70 à 100% des mères d'enfants malformés sont supplémentées en folates y compris celles traitées par valproate. Cependant, lorsqu'il est initié, le traitement par acide folique sera administré à une posologie de 5mg par jour un mois avant la conception et deux mois après ou deux mois avant et pendant le premier trimestre (selon les données).

Remarque : les études sur l'inefficacité d'une supplémentation en acide folique dans le cas d'une grossesse sous anticonvulsivant ne remettent pas en question l'utilisation péri-conceptionnelle d'acide folique proposée dans la population générale (0,4 mg par jour) ou en prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural (5mg par jour).

Effets foetotoxique : (1-19)

Yonkers et al (2004) évoque un possible retard de croissance intra-utérin.

c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant

- Effets néonataux (1-2-3-5-17-21-25)

Certains cas de **syndrome hémorragique**, sans rapport avec un déficit en vitamine K, ont été publiés. Des modifications de l'agrégation plaquettaire seront alors responsables d'une thrombopénie. Tout ceci s'accompagne d'une diminution des facteurs de la coagulation et principalement du fibrinogène. Le même bilan que pour la mère sera effectué à la naissance du nouveau-né pour dépister un éventuel trouble de la coagulation. Ces examens seront réalisés même si ceux de la mère sont normaux.

Un cas d'insuffisance hépatique a été rapporté, un dosage des transaminases du nourrisson complétera le bilan à la naissance. Une décélération du rythme cardiaque et une hypoglycémie dans les premiers jours de vie ont été évoqués.

Un **syndrome de sevrage** peut aussi apparaître, il se caractérise par une irritabilité, une agitation, des troubles du tonus et de l'alimentation, et une hypoglycémie. Il est résolutif en quelques jours.

Pennel et al ont étudié les risques néonataux d'une exposition aux anticonvulsivants. Ils ont remarqué que le valproate est responsable dans 12% des cas de microcéphalie qui se normalise à vingt-quatre mois environ. De plus le score Apgar à une minute est inférieur chez les nouveaux nés exposés, mais se normalise à cinq minutes. Une surveillance

particulière du nouveau-né est importante.

- Effets sur le développement psychomotricien

De nombreuses études se sont penchées sur les risques à long terme encourus par les enfants exposés in utéro au valproate. Il en ressort dans l'ensemble que ce médicament a bien un impact important sur le développement de la progéniture des femmes traitées pendant leur grossesse. **Les facultés cognitives semblent être diminuées** chez ces enfants. De plus, certaines études ont démontrées que le nombre d'enfants atteints d'un **syndrome autistique** est majoré dans ces cas-là.

Christensen et al (28) rapportent les résultats d'une étude sur 655 615 enfants nés au Danemark de 1996 à 2006. Sur le total, 5 437 enfants ont été diagnostiqués autistes et 2 067 sont atteints d'un autisme infantile. Ils ont examiné la relation entre l'autisme et le valproate et ils ont remarqué que l'utilisation de cette molécule pendant la grossesse augmentait le risque d'autisme chez les enfants exposés. Cette étude publiée reste l'une des meilleures preuves du lien entre l'exposition intra utérine au valproate et l'autisme. Il a aussi été noté que ce risque n'était pas augmenté chez les femmes ayant arrêté le valproate trente jours avant la conception. Certaines limites de l'étude sont à relever : les posologies utilisées ne sont ni précisées ni comparées, l'utilisation d'une monothérapie ou d'une polythérapie n'est pas indiquée, et il n'y a pas de comparaison selon les trimestres.

Une large étude sur des enfants de six ans ayant été exposés au valproate, montre une diminution du QI inférieur de sept à dix points par rapport aux enfants exposés à d'autres anticonvulsivants, et ce dès un an. Il est aussi observé un déficit cognitif y compris pour le langage, la fonction exécutive et la mémoire. En effet 20 à 40 % de ces enfants ont un QI verbal inférieur à 80.

L'étude observationnelle et prospective NEAD est une recherche importante dirigée par Meador et al (41-42-43) sur l'exposition in utéro aux antiépileptiques et les effets sur l'aspect cognitif des enfants jusqu'à l'âge de six ans. Tout d'abord la comparaison du QI des enfants à 6 ans entre les différents antiépileptiques montre que le groupe « valproate » a un QI inférieur à ceux des autres antiépileptiques (lamotrigine, carbamazépine et phénytoïne). Pour le groupe des « enfants valproates », les capacités verbales et non verbales, la mémoire et les fonctions exécutives sont diminuées, ce qui n'est pas retrouvé avec les

autres groupes. Le QI augmente avec l'âge chez tous les groupes tout de même. De plus, une notification sur l'utilisation de l'acide folique (en supplémentation) est faite : les enfants exposés in utéro ont un QI moyen plus élevé que ceux non exposés. Les auteurs font aussi la constatation que les effets cognitifs du valproate sont dose dépendant. En conclusion à leur étude, ils estiment que l'exposition in utéro à un tel antiépileptique diminue l'aptitude cognitive des enfants sur six ans. La période à risque d'une diminution du QI concerne la totalité de la grossesse.

Comme pour le risque malformatif, la fréquence et l'importance de l'atteinte neurocomportementale semble proportionnelle à la dose. Des posologies supérieures à 800 mg par jour augmenteraient le risque de retard du développement. Des expérimentations animales sur l'impact des doses sur le développement de la progéniture ont été effectuées. Frisch et al en ont conclu que chez les femelles rats, les dosages les plus élevés étaient responsables d'un déficit d'apprentissage et de mémoire. (44)

L'ANSM parle d'une diminution des capacités verbales avec une augmentation du recours à un orthophoniste et un soutien scolaire. Ces aides concernent deux à six fois plus les enfants exposés au valproate in utéro que les enfants de la population générale. Le RCP et la FDA s'accordent sur ces observations.

Il a aussi été noté une augmentation de troubles envahissants du développement qui concernerait 6 à 9% de ces enfants contre 0,5% dans la population générale.

Cohen et al (45) ont récemment noté, suite à leur étude prospective multicentrique aux USA et au Royaume uni, que l'exposition au valproate pourrait augmenter le risque d'hyperactivité chez les enfants exposés in utéro à cet antiépileptique. Ces résultats restent à confirmer par d'autres recherches.

Koren, (33) retrouve des résultats en accord avec une diminution des capacités cognitives, mais il souligne que le niveau d'éducation de la plupart des mères des enfants concernés est bas, et serait peut être un facteur participant au retard retrouvés chez ces enfants. Erikson (46) parle aussi de facteurs environnementaux pouvant contribuer au déficit cognitif même si des préoccupations sur le risque de l'exposition au valproate existent.

d. Résumé et recommandations pratiques :

La prise de valproate pendant la grossesse est contre-indiquée, car ses effets tératogènes sont prouvés, notamment au niveau neuronal.

D'autres aspects négatifs de cette molécule pendant la grossesse ont été relevés comme le risque hémorragique du nouveau-né et de la mère ; ainsi que les risques à plus long terme de déficits cognitifs et de trouble autistique.

En prévision d'une grossesse l'arrêt du médicament avant la conception doit être proposé, et une alternative thérapeutique peut éventuellement être mise en place. Si la grossesse est déjà en cours, il faudra changer de thérapeutique quel que soit le terme. S'il n'y a pas d'alternative possible il faudrait utiliser la dose minimale efficace, fractionner les prises ou préférer les formes à libération prolongée, et éviter les polythérapies. Une supplémentation en acide folique pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural peut être proposée même si son efficacité n'a jamais été prouvée. En cas d'exposition au premier trimestre, une surveillance prénatale s'orientera sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, le rein, les organes génitaux externes et le squelette. En cas d'exposition après le premier trimestre, une surveillance prénatale du crâne sera effectuée.

Un retour aux posologies initiales est recommandé au plus tôt après l'accouchement si le traitement a été suspendu pendant la durée de la gestation.

Il est recommandé pour les femmes en âge de procréer traitées par ce médicament, d'utiliser une méthode contraceptive efficace.

2) 2. CARBAMAZEPINE

La carbamazépine est une alternative intéressante dans le traitement des troubles de l'humeur, notamment dans les troubles mixtes, les manies aiguës et les cycles rapides. (1)

a. Les risques chez la femme enceinte

Aucune information particulière n'a été retrouvée concernant les effets de la carbamazépine sur la femme enceinte.

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques

Les données sur les risques tératogènes sont très nombreuses concernant la carbamazépine. Dans les études les plus récentes le taux de malformations globales est soit identique à la population générale (c'est-à-dire 2 à 3%) soit faiblement supérieure. Pour l'ANSM (20), le risque de malformation est deux à trois fois supérieur à celui de la population générale. La FDA (16) reconnaît le risque tératogène et classe cette molécule en catégorie D. **Le risque d'anomalie de fermeture du tube neural** est majoré selon les textes de références. Ainsi le taux de ces malformations, dont principalement le spina bifida, s'élève à 0,5% environ contre 0,05% dans la population générale. La période à risque est l'exposition in utero de la quatrième à la sixième semaine d'aménorrhée. Les risques semblent donc similaires à ceux du valproate malgré certaines réserves. (1-2-3-4-17-20-22-47)

D'autres malformations ont été citées dans les premières études sur la carbamazépine tels que des malformations cardiaques, des hypospadias, des fentes labiales/palatines, des hypoplasies des dernières phalanges et des ongles, des microcéphalies, des myéloméningocèles et des dysmorphies cranio-faciales. Dans une étude prospective de Jones et al (1), sur 35 femmes traitées pendant le premier trimestre on a trouvé chez les enfants arrivés à terme : 11% de malformations cranio-faciales et 26% d'hypoplasies des ongles. Ces anomalies ne sont plus trop retrouvées dans les résultats les plus récents. (4-17-20-22-47-48-50)

Mais ce sont principalement les risques de spina bifida qui sont élevés. (48)

Quant à la relation dose/effet tératogène, il semblerait qu'une posologie supérieure à 1000 mg par jour majore le risque d'anomalie de fermeture du tube neural. (22)

Dans tous les cas, il est préconisé d'effectuer un diagnostic anténatal de toutes anomalies de fermeture du tube neural chez les femmes enceintes traitées par la carbamazépine au cours du premier trimestre. Ce diagnostic est valable pour toutes les parturientes traitées par ce médicament, même celles supplémentées en acide folique (voir ci-dessous). Cette surveillance repose sur une échographie du tube neural du fœtus dès la 12^{ème} à la 13^{ème} semaine aménorrhée. Il faut attendre la 22^{ème} semaine pour visualiser les lésions minimales. De nombreuses équipes accompagnent cette échographie avec une

recherche d'acétylcholine estérase dans le liquide amniotique à la dix-septième semaine aménorrhée, le dosage de l'alpha foeto-protéine sérique semblant insuffisant (possibilité de faux positifs). (2-3-17-21-22)

De plus un traitement préventif des anomalies de fermeture du tube neural peut être mis en place. Nous rappelons que d'après les données récentes, cette supplémentation n'apporterait pas forcément une réelle protection vis-à-vis de ces anomalies majeures. Cependant les recommandations conseillent un apport quotidien de 5mg d'acide folique un mois avant la conception et les deux premiers mois de la grossesse. Il faut noter que la carbamazépine est susceptible d'interférer avec le métabolisme de l'acide folique. (2-3-4-22

Pendant la période fœtale, la carbamazépine semble avoir un effet toxique puisque des retards de croissance intra-utérine ont été décrits. (19-51)

c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant

- Effets néonataux

La carbamazépine est une molécule inductrice enzymatique, dans ce cas elle peut être responsable **d'hémorragie précoce** chez le nouveau-né par induction d'un trouble de la coagulation suite à une diminution des facteurs vitamine K dépendants. Ce trouble se manifeste pendant le travail et/ou durant les vingt-quatre premières heures de vie. Pour pallier à cet éventuel effet indésirable, un traitement préventif par vitamine K1 per os sera proposé à la mère pendant les quinze derniers jours de la grossesse à la posologie de 10mg ou 20 mg par jour (selon les recommandations). Puis à la naissance, le nouveau-né recevra une dose de 0,5 à 1 mg de vitamine K1 en intramusculaire (IM) ou intraveineux (IV). (1-3-4-17-21-22)

De plus, la carbamazépine peut perturber le bilan phosphocalcique et provoquer une **hypocalcémie**. Mais ceci reste rare et concerne une perturbation sévère du métabolisme. Ce dernier peut être modifié par la molécule par induction du métabolisme de la vitamine D. Ainsi un traitement préventif par vitamine D2 peut être initié chez la patiente à la posologie de 1000 à 1500 UI par jour dans les trois dernier mois de la grossesse ou un apport de 100000 UI au sixième mois. (1-3-21)

D'autres effets néonataux ont été signalés tels qu'une réduction du poids à la naissance (de 250 grammes) et un retard de croissance intra utérine (1). Dean et al (19) ont signalé dans leur étude un risque de syndrome de sevrage chez 15% des nouveau-nés exposés à la Carbamazépine avec des signes tels qu'une irritabilité, des hypotonies brutales, apnées, des hypoglycémies et des difficultés d'alimentation. La FDA décrit aussi des symptômes de manque à la naissance. (16)

Une prise en charge spécialisée de ces nouveau-nés à la naissance est recommandée.

- Effets sur le développement psychomotricien (19-49-52)

Les répercussions d'une exposition in utéro à la carbamazépine sur le développement de l'enfant sont toujours discutées à l'heure actuelle. L'ensemble des résultats ne montre rien d'inquiétant lors d'un suivi jusqu'à dix ans. Mais Jones et al avaient révélé en 1989 dans leur étude prospective un taux de 20% de retard du développement.

d. Résumé et recommandations pratiques :

Le CRAT, l'ANSM, et les RCP préconisent d'utiliser un autre thymorégulateur. Si aucune autre option n'est possible, l'utilisation de la carbamazépine est envisageable. Il est cependant important, comme pour les autres molécules, de rappeler que le traitement ne doit pas être arrêté brutalement et sans l'avis d'un spécialiste. En effet, un arrêt brutal et non discuté peut aggraver ou faire rechuter la pathologie ce qui sera délétère à la fois pour la mère et pour le fœtus.

En cas d'exposition à la carbamazépine pendant le premier trimestre, une surveillance prénatale sera effectuée notamment orientée sur le tube neural (cf le cas de l'acide valproïque).

En cas d'exposition jusqu'à l'accouchement, il faudra prévenir le risque hémorragique du nouveau-né par administration per os de vitamine K1 chez la mère dans les dernières semaines de la grossesse et prévoir une supplémentation en IV ou IM chez l'enfant dès la naissance.

Pendant la grossesse la carbamazépine doit être utilisée à des posologies minimales efficaces. Une surveillance plasmatique de la carbamazépine non liée est recommandée.

Si le traitement par ce médicament a été interrompu pendant la grossesse, la

réintroduction devra se faire aux posologies antérieures à la gestation pour éviter une décompensation thymique.

Rappelons que l'association à un autre antiépileptique est un facteur de risque aggravant l'apparition de malformation.

A la naissance un bilan néonatal sera effectué : examen neurologique, dosage du médicament et bilan de l'hémostase.

2) 3. LAMOTRIGINE

La lamotrigine fait partie des nouveaux antiépileptiques, nous avons moins de données et de recul sur cette molécule par rapport aux autres anticonvulsivants, mais il semblerait qu'elle soit exempt de complications graves pendant la grossesse. Son utilisation a été récemment approuvée dans le traitement prophylactique des troubles bipolaires notamment pour son efficacité sur les épisodes dépressifs (1). Les données actuelles restent centrées sur le traitement de femmes épileptiques, et peu de résultats équivalents sont disponibles pour les femmes bipolaires.

a. Les risques chez la femme enceinte (1-17-21-22-54)

Au niveau de la concentration en lamotrigine chez la femme, un **risque de sous dosage** pendant la grossesse peut apparaître. Ceci s'explique par l'augmentation de la clairance du médicament. Une surveillance attentive est donc recommandée pendant la gestation pour éviter une inefficacité du traitement et donc une rechute de la pathologie. Une augmentation des posologies, notamment en fin de grossesse, est fréquente.

Il sera aussi important de surveiller le taux plasmatique du médicament en post-partum pour éviter un surdosage. Un retour aux posologies antérieures à la grossesse sera effectué dans le premier mois post-partum (si la lamotrigine était en place avant la gestation).

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques

Les données sur le risque tératogène de la lamotrigine sont rassurantes, ce médicament reste une alternative possible dans le traitement du trouble bipolaire chez la parturiente.

Les premières informations sur la lamotrigine et les risques malformatifs datent des années quatre-vingt-dix. En effet c'est en 1992 que s'initie *the International Lamotrigine Pregnancy registry*, il a été mis en place pour étudier l'apparition de malformations majeures dans le cas de grossesses exposées à cette molécule chez des femmes épileptiques. Les patientes de plusieurs pays ont été enregistrées de façon prospective dans ce registre, et en septembre 2001, 492 grossesses sous lamotrigine avaient été incluses. (1)

D'après les premiers résultats de cette étude, Tennis et al (1) suggèrent que la molécule n'est responsable d'aucun risque embryonnaire lorsqu'elle est utilisée seule. Cependant son association à un autre anticonvulsivant, tel que les valproates, augmente considérablement le risque malformatif.

En 2011, Cunnington et al. (55) en collaboration avec le laboratoire pharmaceutique GSK (GlaxoSmithKline), rapportent les résultats finaux des dix-huit années sur le registre international sur la lamotrigine et la grossesse. Au total, il a été diagnostiqué une malformation congénitale majeure chez 35 nourrissons sur les 1558 exposés à la molécule en monothérapie pendant le premier trimestre. Ce qui correspond à un pourcentage de 2,2%, pourcentage semblable à celui de la population générale. L'exposition à une bithérapie « lamotrigine et valproate » possède un risque tératogène beaucoup plus élevé, soit 10,7%. En comparaison, une polythérapie associant la lamotrigine à un autre anticonvulsivant donne un risque de malformation de 2,8%. De plus, l'étude de ce registre ne montre aucune relation entre le risque tératogène et la dose utilisée. Il a donc été conclu que cet antiépileptique de deuxième génération n'était pas responsable d'une augmentation significative du risque d'anomalies.

D'après le registre australien, Vajda et al. (56) ont évalué l'effet tératogène de la lamotrigine après une grossesse sous cette molécule en monothérapie. Il en ressort que le risque de survenue de malformation est de 4,9% pour la lamotrigine contre 3,4% chez les enfants de mère non traitées (5,3% pour la carbamazépine et 15,2% pour les valproates). De plus, aucune relation entre la dose de lamotrigine et le risque de malformation n'a été

démonstré. Vajda et al concluent donc qu'une monothérapie sous lamotrigine est la solution la plus sûre pendant la grossesse.

Dans une publication de 2012(57), Holmes a étudié le risque tératogène des nouveaux anticonvulsivants dont la lamotrigine. Cette dernière semble alors avoir un risque de malformation un peu plus élevé que dans d'autres études (+ 0,4%).

Les données post-commerciales issues des différents registres ont permis d'obtenir des informations sur plus de deux mille grossesses exposées à une monothérapie sous lamotrigine au premier trimestre. Dans l'ensemble les résultats sont rassurants et ne montrent aucune augmentation significative de risques de malformation congénitale majeure. Il en est de même pour la grande majorité des études qui ne montrent aucun risque accru de malformation lié à l'exposition de ce médicament au premier trimestre. Cependant les informations sont encore limitées pour exclure une **élévation du risque de fente labiale et/ou palatine**.

Ainsi, en 2006, de nouvelles données du registre nord-américain des grossesses sous antiépileptique (NAAED pregnancy registry) (58) suggèrent une possible augmentation du risque de survenue de fentes faciales chez les enfants nés de mère traitées en monothérapie au premier trimestre par la lamotrigine. D'après leurs résultats 8,9 nourrissons sur mille en souffriraient. Il est vrai que ces chiffres sont plus élevés que pour la population de référence dont le risque d'une telle malformation est estimé à 0,37 cas sur mille. Cependant, le risque global de malformation congénitale majeure n'est pas augmenté par rapport à la population de référence, ce qui rejoint les données précédentes.

Suite à l'étude de ce registre, le laboratoire GSK (GlaxoSmithKline) (53) publie en accord avec l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé, aujourd'hui nommée ANSM) un rectificatif sur les données de pharmacovigilance de la molécule. Il recommande, dans l'attente de données supplémentaires, de tenir compte du risque plus important de fentes labiales et/ou palatines. Ainsi il faudrait reconsidérer la balance bénéfice/risque d'un traitement par lamotrigine chez la patiente (sachant que la plus part des autres antiépileptiques ont un risque de malformation plus élevé). Le ministère de la santé canadien (59) a lui aussi alerté la population et les professionnels de santé. Cependant il faut noter un point positif : ce risque de fentes faciales reste tout de même faible et peu d'études l'ont retrouvé.

Ces résultats sur l'augmentation de survenue de fentes faciales sont retrouvés dans d'autres publications. En effet, en 2008 Hunt et al. (60) reprennent les données du registre américains sur les antiépileptiques et la grossesse. Ils concluent eux aussi sur une augmentation du risque de ce genre de pathologie par rapport aux enfants non exposés.

Dolk et al. (61) décident alors d'étudier ce risque potentiellement accrue de fentes labiales/palatines en rassemblant plusieurs registres des antiépileptiques et grossesse de 1995 à 2005, des études de cas témoins et des informations du registre des anomalies congénitales de l'EUROCAT. Il en ressort qu'aucune preuve spécifique ne prouve que la lamotrigine est responsable d'un taux plus important de fentes faciales par rapport à d'autres malformations.

Concernant une relation éventuelle entre la dose et la tératogénicité, les études citées précédemment ne montraient aucun lien. Mais quelques publications sont disponibles sur le sujet. Cunnington et al.(62), en association avec laboratoire GSK, ont voulu évaluer si le risque de malformations augmente avec des doses plus importantes de lamotrigine. Ainsi ils ont mené une étude observationnelle d'après le registre international des antiépileptiques et grossesse. Pour eux, la dose moyenne la plus fréquemment utilisée est de 200mg par jour et ils ne retrouvent pas de différence entre les doses maximales moyennes utilisées dans les groupes avec et sans malformations.

Tout de même, le RCP recommande l'utilisation de la dose minimale efficace.

Pour le CRAT (22), les études publiées sont nombreuses et rassurantes, il rappelle qu'aucune tératogénicité n'a été retrouvée chez l'animal. Ainsi, comme le précise le RCP(17), aucun effet tératogène n'est attendu dans l'espèce humaine. Nous pouvons noter que l'ANSM(20) ne se prononce pas au sujet de la lamotrigine et son utilisation pendant la grossesse.

La lamotrigine est connu pour avoir un léger effet inhibiteur sur l'acide dihydrofolique réductase et pourrait donc théoriquement entraîner des anomalies embry-fœtales par diminution du taux d'acide folique. Ces anomalies toucheraient essentiellement la formation du tube neural. Ainsi, comme avec d'autres anticonvulsivants, une prise quotidienne d'acide folique peut être mise en place en association au traitement. Pour cela, l'acide folique sera débuté un mois avant la conception et poursuivie les deux premiers mois de la gestation. Comme nous l'avons vu précédemment l'efficacité de cette supplémentation

n'a jamais été prouvée. (17)

Compte tenu de ces données, l'utilisation de la lamotrigine est donc possible chez la parturiente les données étant, dans la grande majorité, rassurantes. La FDA (16) classe la molécule en catégorie C du fait du risque potentiellement accrue de fentes faciales. Nous devons rappeler qu'il a été montré que le risque de rechute d'un trouble bipolaire pendant la grossesse est estimé à 30% sous lamotrigine contre 100% si le traitement est interrompu pendant la gestation dans l'étude comparative de Newport et al. (63)

c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant

- Effets néonataux : (21)

Les données actuelles sont pauvres chez le nouveau-né, mais celles disponibles sont rassurantes.

- Effets sur le développement psychomotricien :

A ce jour, **aucune répercussion particulière sur le développement psychomotricien** des enfants exposés pendant la grossesse n'ont été retrouvées lors d'un suivi jusqu'à six ans. Aucun déficit cognitif n'est relevé. (21-57)

Une étude de cohorte observationnelle a été mise en place par Cunnings et al.(64) sur l'impact d'une exposition in utéro à un antiépileptique sur le développement neurologique de l'enfant. Cette étude est basée sur le registre « Epilepsie et grossesse du Royaume-Uni », et concerne les nourrissons de neuf à soixante mois. Le développement de l'enfant sera mesuré par les échelles de Bayley et de Griffiths. Seulement 2,9 % des enfants exposés à la lamotrigine in utéro présentaient un retard de développement léger ou important, comparé à 4,5% chez les enfants du groupe témoin. Il est donc conclu dans cette étude que la molécule n'a aucun effet néfaste sur le développement de l'enfant.

Cependant une étude française de 2008 conduite par Manent et al. (65) sur des rats, a mis en évidence que l'exposition prénatale à la lamotrigine entraînait une malformation hippocampique et corticale induites de manière dose dépendante à des concentrations maternelles cliniques. Ces résultats sur le cerveau de rongeurs sont plus inquiétants et les auteurs appellent à plus d'études comparatives.

d. Résumé et recommandations pratiques

Les recommandations ne s'opposent pas à la prise de lamotrigine pendant la grossesse. Si la patiente bipolaire souhaite une grossesse et qu'un traitement par cet antiépileptique est proposé, il faudra penser à le programmer avant la conception pour bien équilibrer la patiente. En effet nous rappelons que l'introduction de la lamotrigine se fait très progressivement pour prévenir les effets indésirables (syndrome d'hypersensibilité type Lyell).

La lamotrigine semble être une molécule sûre vis à vis du fœtus. Ainsi, si la grossesse est découverte chez la femme traitée par cette molécule, il n'y a aucune inquiétude particulière à avoir quel que soit le terme. Il faudra donc la rassurer.

Quelques précautions seront à prendre par rapport aux doses de médicament du fait des modifications physiologiques, une adaptation posologique sera certainement nécessaire pour une meilleure efficacité.

3) Les Antipsychotiques (voir C. Les Neuroleptiques)

Les antipsychotiques sont de plus en plus utilisés dans les troubles bipolaires. Ils seront étudiés plus loin dans la famille des neuroleptiques.

4) Discussion

La difficulté du traitement médicamenteux chez les patientes bipolaires enceintes ou souhaitant l'être est réelle. L'arsenal thérapeutique à disposition est efficace pour traiter ce genre de pathologie, mais la crainte d'une atteinte fœtale est mise en balance avec le bénéfice du traitement de la mère. Nous rappelons qu'une décompensation thymique pendant la grossesse peut avoir des conséquences négatives pour la mère et pour le fœtus (risque de suicide, non implication de la grossesse, conduites à risque...), la stabilisation de la patiente par des traitements est donc importante. (1)

Différents cas de figure se présentent :

- Si la patiente a déjà été diagnostiquée bipolaire qu'elle est traitée, et qu'elle souhaite être enceinte : selon certaines recommandations une réévaluation du traitement sera nécessaire. Le médecin pourra décider de garder la même molécule ou de la changer selon le rapport bénéfice/risque pour la dyade mère/enfant.
- Si la patiente découvre sa grossesse alors qu'elle est sous thymorégulateur : une réévaluation du traitement avec son médecin permettra de déterminer les conduites à suivre selon la molécule concernée.
- Si la patiente, sans antécédent psychiatrique décompense pendant sa grossesse : un traitement médicamenteux sera envisagé.

Le choix de la thérapeutique thymorégulatrice se fera avec l'aide des recommandations et des informations disponibles que nous allons reprendre ci-dessous.

Le lithium est la molécule thymo-régulatrice de référence et dont les effets sur le fœtus sont connus depuis longtemps. Son utilisation au cours du premier trimestre est à éviter pour son risque tératogène important sur la sphère cardiaque. Cependant à ce jour le taux de malformations congénitales cardiaques survenant sous lithium est remis en question par de nombreux auteurs qui pensent que le risque a été surestimé. Pour l'instant les recommandations restent sur l'éviction au premier trimestre avec une reprise possible pour le reste de la grossesse. Aucune conséquence notable sur le développement psycho-moteur de l'enfant exposé in utéro au lithium n'a été démontrée.

Une molécule thymorégulatrice et anti-convulsivante est à proscrire tout le long de la grossesse: l'acide valproïque, quel que soit sa forme. En effet le risque tératogène est clairement prouvé pour ce médicament, avec une augmentation importante du taux d'anomalie de fermeture du tube neural. Son utilisation chez la femme en âge de procréer doit d'ailleurs être associée à une contraception efficace. De plus, des études ont retrouvés une répercussion sur le développement à long terme des enfants exposés notamment une diminution de QI et un risque accru d'autisme.

Les effets de la carbamazépine semblent se rapprocher de ceux des valproates ce qui devient inquiétant. Les recommandations actuelles appellent à éviter son utilisation pendant la grossesse mais l'envisage éventuellement.

La lamotrigine est la seule molécule ayant des données rassurantes à ce jour. Cependant son apparition récente dans l'arsenal thérapeutique du trouble bipolaire fait que nous manquons de recul, et quelques études rapportent déjà de possible augmentation de fentes faciales chez les enfants exposés in utéro.

Nous rappelons que les différents médicaments cités précédemment peuvent provoquer des effets néonataux chez les nouveau-nés. Ces effets étant rares et transitoires mais nécessitant une surveillance particulière dès la naissance et jusqu'à résolution spontanée.

Pour les antiépileptiques, nous remarquons aujourd'hui une diminution de la prescription des valproates et de la carbamazépine dans les dernières années. Ils restent tout de même prescrits chez la femme en âge de procréer et nous le retrouvons toujours utilisés dans certaines grossesses. La lamotrigine est au contraire de plus en plus prescrite. (66)

Le lithium reste lui toujours très utilisé au deuxième et troisième trimestre de la grossesse, et sera éviter dans la plupart des cas pendant le premier trimestre.

Certains de ces médicaments vont voir leur concentration modifier par les changements physiologiques de la grossesse. Une surveillance régulière et une adaptation des posologies seront fréquentes pour prévenir une rechute de la pathologie.

Il est encore difficile de déterminer le traitement thymo-régulateur de choix pendant la grossesse. Si les valproates sont à contre-indiquer chez la parturiente, les données sur les autres médicaments ne sont pas homogènes et des questions sont toujours soulevées. Le médecin se doit donc d'étudier chaque situation, car chaque cas sera différent, et la mise en place ou le maintien du traitement thymorégulateur devra tenir compte à la fois des risques de rechute de la parturiente et du risque pour le fœtus. La patiente doit être informée des risques éventuels, et des dépistages prénataux seront selon les cas proposés. En général, une monothérapie est à privilégier et un suivi médical régulier est fortement conseillé.

5) Résumé en tableau

	<u>ANSM</u>	<u>RCP</u>	<u>CRAT</u>	<u>FDA</u>	<u>Littérature</u>
<u>Lithium</u>	Effet malformatif cardiaque mais utilisation envisageable en l'absence d'alternative	Utilisation possible dépistage anténatal si exposition au 1 ^{er} trimestre	Envisageable mais augmentation des cardiopathies au premier trimestre	Catégorie D	A éviter si possible au 1 ^{er} trimestre car malformation cardiaque mais pour certains auteurs les risques ont été surestimés
<u>Valproates</u>	Déconseillé	Déconseillé	A éviter (AFTN+++)	Catégorie D	A éviter (AFTN+++) + Diminution du QI et risque d'autisme
<u>carbamazépine</u>	Effet malformatif mais utilisation envisageable en l'absence d'alternative	Possible que si nécessaire, mettre en balance bénéfique/risque	Envisageable : pas d'augmentation globale de malformation mais un taux plus élevé de spinabifida	Catégorie D	Risque de spina bifida principalement mais utilisation envisageable
<u>Lamotrigine</u>	<i>En cours d'évaluation</i>	Possible	En 1 ^{er} intention : utilisation possible	Catégorie C	Molécule apparaissant sans risque tératogène mais quelques publications récentes sur une augmentation de fentes labiales

B. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments indiqués en psychiatrie dans le traitement des dépressions et dans les troubles anxieux. Nous retrouvons aussi certaines molécules dans le traitement de douleurs neuropathiques.

Plus de 70% des femmes enceintes rapportent des symptômes dépressifs, et 10 à 16% souffrent d'un épisode dépressif majeur (21). Ce type de pathologie risque d'être délétère pour la mère et pour l'enfant à naître. En effet, il a été démontré qu'une dépression non traitée pendant la grossesse augmenterait le risque de suicide, les comportements à risque et de non investigation dans la grossesse. De plus, l'interruption d'un traitement antidépresseur en prévision d'une grossesse, est un risque important de rechute au cours de la grossesse et en post-partum (22).

Les différentes classes d'antidépresseurs seront abordés, et les risques liés à leur utilisation chez la femme enceinte évalués. Les classes concernées sont : les antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques), les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa), les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) et les autres antidépresseurs de mécanisme d'action divers.

1) Les tricycliques

Les trois molécules les plus étudiées sont : l'imipramine (TOFRANIL®), clomipramine (ANAFRANIL®) et amitryptiline (LAROXYL®). Les autres molécules de cette famille sont : amoxapine (DEFANYL®), dosulépine (PROTHIADEN®), doxépine (QUITAXON®), maprotiline (LUDIOMIL®), trimipramine (SURMONTIL®)

a. Les risques chez la parturiente

Une étude de Palmsten et al (67) étudie le **risque de pré-éclampsie** chez les parturientes traitées par antidépresseur. Ils regroupent des données de dispensations pharmaceutiques de différents antidépresseurs chez des femmes enceintes de 2000 à 2007. Après analyse de ces données, ils évaluent le risque de pré-éclampsie à 5,4% pour les femmes dépressives non traitées. Ce risque est plus élevé pour celles traitées par les tricycliques en monothérapie.

Palmsten a aussi mené une étude sur le risque hémorragique en post-partum chez les femmes traitées par un antidépresseur (68). Cette étude sera développée pour les IRSS car elle concerne principalement cette famille, mais des résultats concernant les tricycliques sont retrouvés. En effet l'utilisation de ces derniers en fin de grossesse serait associée à une augmentation du risque hémorragique (3,8%) en post-partum comparé aux femmes non traitées par un antidépresseur (2,8%).

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques

La majorité des études ne mettent pas en évidence d'augmentation du taux de malformations avec la plupart des tricycliques (2-69).

Quelques publications de cas isolés rapportaient des malformations des membres ou de défaut de la paroi ventriculaire ou auriculaire chez des enfants exposés in utero à des antidépresseurs de la famille des tricycliques. Des études sur un petit nombre de femmes traitées par ces molécules ne confirment pas ce risque. (3-5)

D'après les RCP et l'ANSM, l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine peuvent être utilisées durant toute la gestation. Le CRAT confirme ce choix au sein de la famille des tricycliques. En effet nous disposons de nombreuses données rassurantes concernant l'utilisation de ces médicaments au cours de la grossesse. L'ANSM recommande d'éviter par prudence les molécules suivantes : amoxapine, dosulipine, doxépine et timipramine. L'utilisation de la maprotiline, quant à elle, est envisageable. (17-20)

Cependant la FDA classe certaines molécules en catégorie C comme l'amoxapine, l'amitriptyline, la clomipramine et la trimipramine, car les études animales ont montré des effets indésirables sur le fœtus et les études chez l'homme ne sont pas fiables. Pour l'amitriptyline il serait suspecté un risque au niveau du système nerveux central, des malformations des membres et un retard de développement. La doxépine et l'imipramine ne sont pas classées. Un cas de malformation de membre sous imipramine et un de colon droit raccourci sous doxépine ont été rapportés. Seule la maprotiline est considérée sans danger selon la FDA, qui la classe en catégorie B. (16)

Sur les atteintes de la croissance foetale, il est possible de retrouver des retards de développement intra-utérin lors d'une exposition aux tricycliques.

En conclusion, cette famille de médicament n'est pas considérée comme tératogène ni foeto-toxique. Trois molécules sont principalement citées comme références dans cette classe d'antidépresseurs car les données sont rassurantes : l'imipramine, la clomipramine et l'amitryptiline (21-22). Nous notons que la FDA n'est pas en accord avec les recommandations françaises, puisqu'elle classe la majorité des molécules en catégorie C.

c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant

- Effets néonataux

Suite à un traitement prolongé au cours de la grossesse et jusqu'à l'accouchement, des effets néonataux imputés à ces antidépresseurs sont fréquemment retrouvés chez les nouveau-nés. Ils traduisent soit une **imprégnation** à la molécule, soit un **syndrome de sevrage**.

Les signes sont principalement :

- une détresse respiratoire avec polypnée, acidose, et respiration irrégulière sans anomalies à la radiologie pulmonaire semblent être retrouvées pour des posologies élevées (par exemple pour des posologies d'imipramine supérieure ou égale à 75 mg/jour).

- une hyperexcitabilité, une distension abdominale et vésicale, un retard à l'émission du méconium, une tachycardie, un trouble de la succion, des convulsions (exceptionnel)... Ces effets sont en relation probable avec un puissant effet atropinique des molécules (3-5-21-22).

Ces effets indésirables néonataux sont réversibles en dix ou quinze jours. Ils ne sont pas systématiques, et ne sont signalés que dans quelques cas. La possible survenue de ces effets est à mettre en balance avec le risque de décompensation de la mère suite à une diminution ou un arrêt du traitement, en particulier pendant cette période de fragilité particulière de fin de grossesse et du post-partum. Un arrêt brutal en fin de grossesse est fortement déconseillé en raison des conséquences fœtales et néonatales (souffrance fœtale, convulsions...), au contraire une diminution progressive des posologies dans les dernières semaines de gestation est conseillée. Il est aussi important de prévoir l'accueil du nouveau-né par un pédiatre averti de la situation maternelle. Ainsi une surveillance, notamment respiratoire et neurologique, sera apportée.

Certaines études retrouvent aussi un faible poids de naissance chez les nourrissons de mères traitées par des tricycliques, ainsi qu'un plus grand nombre de prématurés chez ces enfants-là (70-71). Nous verrons par la suite que ces effets sont retrouvés pour d'autres antidépresseurs. Pour Jensen et al, (72) les imipraminiques ne seraient pas concernés par un nombre plus important de petit poids de naissance.

- Effets sur le développement psychomotricien

Les études au long court étant peu nombreuses, il est difficile d'assurer qu'aucune anomalie du développement psychomoteur n'est imputée à cette famille d'antidépresseur. (3)

Certains auteurs, tels que Laugesen et al (73), ont étudié le risque de déficit de l'attention associé au trouble de l'hyperactivité chez les enfants exposés in utéro à un antidépresseur. Aucune relation évidente n'a été retrouvée. Dans une étude prospective de Nulman et al (71), l'exposition in utéro aux Tricycliques n'a pas été associée à un déficit cognitif ou du langage, ni à un trouble du comportement ; alors qu'une dépression maternelle pendant la grossesse était associée à des problèmes cognitifs et de langage chez leur enfant.

Pedersen et al (74) ont cherché à décrire s'il existait un lien entre une exposition in utéro aux antidépresseurs et un problème de comportement dans la petite enfance. Ils ont donc comparé des enfants de mères traitées pendant la grossesse avec ceux de mères sans dépression et sans antidépresseur. Les problèmes comportementaux ont été évalués et suivis de quatre à cinq ans. Au final il n'a pas été retrouvé de lien entre l'utilisation prénatale d'antidépresseur et les troubles du comportement. Cependant la dépression maternelle sans traitement antidépresseur a été associée à des résultats anormaux tels que des problèmes sociaux et comportementaux comparé aux enfants non exposés à la pathologie maternelle.

Seulement quelques publications se sont intéressées à l'autisme et au risque d'augmentation d'une telle pathologie chez les enfants exposés in utéro aux antidépresseurs. Selon Dheeraj et al (72), la prise de tricyclique pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque d'autisme chez les enfants (principalement sans atteinte intellectuelle). Mais cette augmentation n'est pas significative puisqu'elle concerne moins de 1% des cas.

d. Résumé et Recommandations pratiques :

L'utilisation d'un antidépresseur tricyclique à posologie efficace est possible pendant toute la durée de la grossesse. Parmi les différentes molécules de cette famille, l'amitriptylline, la clomipramine et l'imipramine seront préférées, car mieux étudiées.

Il ne faut pas arrêter brutalement le traitement, car il existe un risque de souffrance fœtale et de syndrome de sevrage ou de rechute chez la mère. Mais il est recommandé de baisser les posologies en fin de grossesse afin d'éviter les effets atropiniques chez le nouveau-né. A la naissance, une surveillance neurologique, digestive et respiratoire du nourrisson sont justifiées.

2) Les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la Sérotonine (ISRS ou IRSS)

Cette classe d'antidépresseur est de plus en plus utilisée, notamment chez les femmes enceintes. Ainsi ce sont les antidépresseurs les plus étudiés de ces dernières années. Six molécules font parties de cette famille : la fluoxétine (PROZAC®), la paroxétine (DEROXAT®), le citalopram (SEROPRAM®), l'escitalopram (SEROPLEX®), la fluvoxamine (FLOXYFRAL®) et la sertraline (ZOLOFT®).

a. Les risques chez la parturiente

- Effets systémiques

Tout d'abord, les concentrations en IRSS peuvent varier en cours de grossesse, du fait des modifications physiologiques. Cette variation s'accroît avec l'âge gestationnel et dépend aussi du polymorphisme génétique de l'iso-enzyme responsable du métabolisme des molécules. Il faut donc réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement afin de déceler un sur ou sous dosage (22).

Une étude américaine suggère une augmentation du risque **d'hypertension artérielle gravidique** chez la femme traitée par un IRSS (75). Devera s'est aussi interrogé sur la survenue d'hypertension artérielle chez la femme enceinte utilisant des antidépresseurs. D'après ses résultats il existerait bien un lien entre antidépresseur et hypertension artérielle gravidique induite. L'utilisation d'IRSS étant plus particulièrement à risque, notamment avec la paroxétine (76).

En France, le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse a étudié ce risque à partir des données des caisses d'assurances maladies concernant les prescriptions de femme ayant accouché pendant l'année 2007. Le nombre de patiente recevant un traitement antihypertenseur après la vingtième semaine d'aménorrhée est deux fois plus élevé chez celles prenant un IRSS. Il est donc important de mesurer régulièrement la tension des femmes traitées par ces antidépresseurs, d'autant plus que l'hypertension gravidique peut être à l'origine de complications obstétricales graves qui sont développées ci-dessous (75).

- Effets obstétricaux

Une étude récente suggère une augmentation du **risque de pré-éclampsie** chez les parturientes traitées par IRSS(75). Ce risque est en relation avec l'hypertension gravidique. Palmsten et al ont alors étudié ce risque en comparant des femmes traitées de la dixième à la vingtième semaine d'aménorrhée par des IRSS, celles prenant des IRSNa, celles utilisant des tricycliques, et celles non traitées. Ils font aussi une comparaison du risque entre les femmes traitées et les femmes qui ont interrompu le traitement. Le risque pour les femmes avec un épisode dépressif majeur sans traitement semble similaire à celui des femmes enceintes sans dépression. En comparant le taux de pré-éclampsie entre les femmes non traitées et celles traitées par les différents antidépresseurs, ils en concluent que l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse augmente ce risque, mais il n'est pas significatif pour les IRSS (67).

Palmsten et al (68) ont récemment publié une étude de cohorte sur le risque d'hémorragie du post-partum chez les femmes utilisant des antidépresseurs en fin de grossesse. Ils ont comparé le risque de survenue d'hémorragie chez des femmes traitées pour anxiété ou dépression entre plusieurs groupes répartis selon la dernière date de dispensation du médicament. Le risque s'élevait à 4% chez les femmes exposées à un IRSS le jour de l'accouchement, 3,8% chez celles ayant utilisé un autre antidépresseur ce jour-là aussi, 3,2% chez celles exposées récemment à un IRSS (1 à 30 jours avant l'accouchement) et 3,4% chez celles qui n'ont pas repris d'IRSS depuis plus d'un mois. Les auteurs remarquent que les femmes exposées à un IRSS le jour de l'accouchement ont un risque hémorragique 1,47 fois supérieur à celles sans antidépresseurs. Le risque est 1,39 fois plus élevé pour les

parturientes exposées à un autre antidépresseur. Ils en concluent donc que l'exposition à un antidépresseur IRSS ou non IRSS (tricyclique ou IRSNa) est associée à un risque augmenté d'hémorragie du post-partum.

La méta-analyse dirigée par Hemels et al (19) retrouve un risque augmenté de fausse couche spontanée chez les parturientes sous antidépresseurs : un taux de 12,6% chez ces femmes versus 8,7% chez les non exposées. Aucune différence entre les classes d'antidépresseurs n'est précisée et les auteurs n'ont pas comparé ces résultats à ceux d'une femme malade non traitée.

Enfin, certaines publications rapportent des accouchements par césarienne plus fréquents chez les femmes enceintes traitées par un IRSS (Oberlander et al, 19).

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques

La majorité des études ne mettent pas en évidence d'augmentation du taux de malformations sous IRSS (2-3-5-21). Cependant la paroxétine sème le doute car elle serait associée, selon certains résultats, à une **légère augmentation du risque d'anomalies cardiaques**, principalement des communications intraventriculaires (21). Pour l'ANSM, les IRSS sont en cours d'évaluation, elle n'apporte donc aucun avis sur leur utilisation pendant la grossesse (20). Mais les études sur ces médicaments sont abondantes et quelques pistes sont ouvertes sur l'effet tératogène potentiel.

Les IRSS sont apparus sur le marché du médicament dans les années quatre-vingt, au même moment les études sur l'animal ne montraient aucun risque tératogène. La fluoxétine étant le chef de file, c'est à partir de cette molécule que les premiers résultats sont obtenus, et aucune augmentation du risque malformatif n'a été retrouvée par rapport à la population générale. Il a fallu attendre plusieurs années pour qu'apparaissent les premières interrogations suites à des conséquences néfastes rapportées chez des nouveau-nés exposés aux IRSS in utero. En effet depuis les années 2000, des informations préoccupantes sont relevées sur un risque potentiel de malformation cardiaque avec les IRSS utilisés au cours du premier trimestre(75).

Une étude rétrospective américaine a comparé les nouveau-nés de femmes ayant reçu de la paroxétine pendant le premier trimestre avec les nouveau-nés exposés aux autres antidépresseurs. Il en ressort que 4% des enfants exposés à la paroxétine sont atteints d'une malformation congénitale dont 2% d'anomalies cardiaques. Le risque relatif pour l'ensemble des anomalies était de 2,2 et de 2,1 pour les problèmes cardiaques. Une autre étude retrouve une augmentation globale des malformations chez le fœtus exposé à de la paroxétine au premier trimestre par rapport aux autres antidépresseurs. Mais l'augmentation n'est pas significative pour les effets cardiaques (75).

Le laboratoire Glaxo Smith Kline et la FDA alertent alors sur les risques encourus. Le RCP est modifié suite à l'ensemble des résultats suggérant cette augmentation du risque d'anomalies cardiaques chez les enfants exposés in utero à la paroxétine par rapport aux autres antidépresseurs. Les anomalies retrouvées correspondent principalement à des communications intraventriculaires et intra-auriculaires. Ces dernières pouvant être asymptomatiques à la naissance et se corriger spontanément par la suite, mais aussi pouvant être plus importantes et nécessitant une intervention chirurgicale. GSK conseille donc d'évaluer la balance bénéfique/risque avant l'utilisation de la paroxétine chez la parturiente, en tenant compte des informations actuelles et en prévenant la patiente des risques éventuels. La FDA ne recommande pas l'utilisation de la paroxétine chez la parturiente et classe cette molécule en catégorie D (77-78).

De plus, une étude cas/témoin à partir du registre étasunien des malformations a retrouvé pour l'ensemble des IRSS un risque relatif d'omphalocèle estimé à 3,0 et celui de craniosynostose de 1,8 (75).

Récemment, Sadler (79) a cherché à expliquer le mécanisme éventuellement responsable d'une atteinte cardiaque du fœtus exposé aux IRSS. En effet la sérotonine agit comme une molécule signal au cours de l'embryogenèse en agissant sur la prolifération, la mort, la différenciation ou la migration cellulaire. La sérotonine est particulièrement importante pour le développement du cœur : de nombreuses études ont identifié des sites potentiellement cibles de la sérotonine qui seraient responsables de la régulation de certains processus cellulaires clés du développement cardiaque. Ainsi les IRSS agiraient sur l'embryogenèse cardiaque par leur action spécifique sur la sérotonine. Ceci reste pour l'instant une hypothèse.

Koren et al (78) s'interrogent sur l'association réelle entre malformations cardiaques et exposition in utéro aux IRSS. Ils remarquent que les femmes enceintes avec un épisode dépressif majeur seront plus examinées que les femmes sans problème de santé. Ainsi il y aurait plus de chances de découvrir une anomalie, et les malformations cardiaques sont les anomalies les plus fréquentes ; et nous le rappelons, elles peuvent être spontanément résolutive. Ils ajoutent que certaines études ont étudié ce risque de malformations chez les femmes dépressives non traitées pendant la grossesse, et selon une étude danoise, le risque de malformation congénitale cardiaque serait similaire à celui retrouvé chez les femmes prenant un IRSS au premier trimestre. Ils en concluent donc que les résultats montrent clairement que la prise d'IRSS pendant les premiers mois de gestation ne fait pas accroître les taux de malformations. Une suspension du traitement serait encore plus grave par la possibilité de rechute, de suicide et d'hospitalisation de la mère.

Dans une étude récente, Vasilakis et al (69) donnent des résultats rassurants concernant les malformations congénitales sous IRSS. Ils ont comparé la prévalence d'anomalies chez les enfants de mère traitées par IRSS pendant le début de la grossesse avec un groupe d'enfants de mères non traitées. Ils estiment qu'il n'y a pas d'élévation significative du risque de malformations congénitales majeures.

Les RCP (17) autorisent le traitement par les différentes molécules de la famille des IRSS, il rappelle qu'aucune tératogénicité n'a été démontrée. Leur utilisation pendant la grossesse doit être justifiée en évaluant le rapport bénéfice/risque. Cependant, comme nous l'avons signalé précédemment, la paroxétine est associée à une légère augmentation de malformations cardiaques, tel qu'une communication intraventriculaire et son utilisation chez la femme enceinte sera à discuter pour la période du premier trimestre.

Pour le CRAT (22), les IRSS peuvent être utilisés à posologie efficace pendant la gestation, la sertraline sera préférée si la femme projette d'allaiter. La paroxétine est l'une des molécules de cette famille les mieux connus chez la parturiente ; les données actuelles sont nombreuses et ne montreraient pas d'augmentation du taux de malformations globales. Mais quelques études ont retrouvé une légère accentuation des atteintes cardiaques (2% de risque versus 1% dans la population générale). Ainsi la paroxétine doit si

possible être utilisée après le premier trimestre en raison de la controverse actuelle. Cependant aucun traitement par IRSS ne doit être arrêté brutalement quel que soit le terme.

Si une exposition à la paroxétine a eu lieu avant la dixième semaine aménorrhée, c'est-à-dire pendant l'organogenèse cardiaque, un diagnostic anténatal est possible et sera orienté sur la sphère cardiaque.

c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant

- Effets néonataux

Des **symptômes néonataux** similaires aux tricycliques sont retrouvés pour les cinq IRSS. Ils ne sont pas en rapport avec un effet atropinique, mais seraient des symptômes d'imprégnation ou de sevrage, et concerneraient 20 à 30 % des nouveau-nés exposés en fin de grossesse. Nous retrouvons des cas de détresse respiratoire, convulsion, hyperexcitation, irritabilité, hypotonie, hypoglycémie, trouble de la succion... Ces signes sont réversibles en quelques jours. (3-5-21-22)

Un cas d'hyponatrémie dans les premiers jours de vie de l'enfant a été rapporté par le centre régional de pharmacovigilance de Tours. (75)

La fluoxétine a une demi-vie longue, de ce fait, le syndrome néonatal risque d'être plus marqué. Il serait donc préférable, selon certains articles, de choisir un IRSS à demi vie plus courte (paroxétine, fluvoxamine) (5).

Nous rappelons qu'il est recommandé par certains auteurs de diminuer progressivement les posologies en fin de grossesse (par exemple dans le dernier mois) pour éviter ou atténuer les symptômes du nouveau-né. Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement du fait du risque rechute chez la mère. Une surveillance à la naissance est recommandée, particulièrement neurologique et respiratoire. En cas de troubles cliniques, un examen de la natrémie peut être demandé (3-5-21-22).

Quelques études ont évoqué la possible survenue **d'hypertension pulmonaire** chez le nouveau-né. Une étude cas-témoin publiée en 2008 (75), a mis en relation la prise d'IRSS après la vingtième semaine de grossesse et l'hypertension pulmonaire persistante. Elle serait six fois plus fréquente que chez les nouveau-nés non exposés. Une autre étude a retrouvé

des résultats convergents. Pour le CRAT (22), le risque est doublé mais il prévient que les résultats ne sont pas univoques, des facteurs de risques connus de l'hypertension pulmonaire néonatale n'ayant pas toujours été pris en considération (tel que la césarienne, le tabagisme, un Indice de Masse Corporelle élevé chez la mère...). Au vue des inquiétudes suscitées par ce risque accrue d'hypertension pulmonaire du nouveau-né la FDA classe les IRSS en catégorie C (16).

De plus les nouveau-nés ont plus de risque de petit poids de naissance, de faible score d'Apgar ou d'être prématurés lorsqu'ils ont été exposés in utéro aux IRSS pendant les derniers mois de la grossesse (3-72). Smith et al (80) rapportent une motricité pauvre à la naissance, un score Apgar à cinq minutes inférieur à la normale et un âge gestationnel plus petit chez les nouveau-nés exposés aux IRSS durant le dernier trimestre. Dans l'étude de Casper et al (81), la durée d'exposition est associée à une régression du score Apgar et les enfants les plus longtemps exposés seront plus souvent admis en unité de soins intensifs néonatale.

Les risques néonataux sont à mettre en balance avec celui de l'interruption du traitement pour la mère.

- Effets sur le développement psychomotricien

Les résultats des études sur les troubles du développement psychomoteur découlant d'une exposition in utéro aux IRSS commencent à apparaître.

Une douzaine d'études épidémiologiques portant sur le développement neurologique des enfants exposés pendant la grossesse à différents antidépresseurs ont donné des résultats assez hétérogènes. Ces études sont de faibles effectifs et seulement deux révèlent un retard psychomoteur (75).

Par exemple, Casper et al(81), associent une durée d'exposition longue aux IRSS avec un léger déficit psychomoteur. Cependant ils ne retrouvent pas de lien entre cette exposition et un problème de développement.

Pour Austim et al(82), l'utilisation des IRSS pendant la grossesse n'est pas associée à des déficits cognitifs, moteur ou de langage chez les enfants (étude sur les enfants à l'âge de dix-huit mois). Dans l'étude de Laugesen (73), il n'est pas non plus retrouvé de relation évidente entre l'exposition in utéro aux IRSS et le trouble de l'attention et de l'hyperactivité.

Une étude américaine menée par Nulman et al(71), retrouve des QI similaires entre les enfants de mères ayant pris des IRSS pendant la grossesse et celles atteintes de dépression mais non traitées. Cependant le QI de ces deux catégories d'enfants était légèrement inférieur à ceux des enfants de mères en bonne santé. Le taux de trouble du comportement est plus important que dans la population de référence pour le groupe exposé aux IRSS mais cela n'est pas significatif. Ces effets ne sont pas dépendant de la durée et de la posologie du traitement. Les auteurs ont tout de même noté que la sévérité de la dépression et le QI maternel étaient des facteurs à prendre en considération.

L'étude de Pedersen et al, citée précédemment pour les tricycliques (75), ne montrait pas d'association entre l'utilisation prénatale d'antidépresseur et les troubles du comportement chez l'enfant.

Même si la grande majorité des publications ne semblent pas alarmantes sur les effets à long terme des IRSS sur le développement de l'enfant, certaines théories cherchent à expliquer le mécanisme qui impacterait sur le développement et le comportement des enfants exposés in utéro à ces médicaments. En effet, Oberlander et al (83) ont étudié le rôle de la sérotonine dans le développement dès le début de la vie. Ils rappellent que ce neurotransmetteur est essentiel dans le développement du cerveau, dans la régulation de l'humeur, la réactivité au stress et dans les risques de troubles psychologiques/psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent. Ainsi l'exposition aux IRSS in utéro serait pour les auteurs un facteur responsable des modifications des voies de signalisation de la sérotonine et donc expliquerait le risque de troubles du développement neurologique et psychiatrique chez ces enfants.

L'augmentation du risque d'autisme chez les enfants de mère traitées par un antidépresseur pendant la grossesse commence à être étudiée. En effet, la prévalence de l'autisme a augmenté ces dernières années et l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse (notamment les IRSS) s'est elle aussi accrue. La question s'est donc posée d'un lien éventuel entre cette pathologie et l'exposition in utéro aux antidépresseurs. Une étude cas-témoin de 2012 menée par Croen et al. (84) sur des enfants atteints d'autismes repère que 6,7% des mères d'enfants autistes avaient reçu une prescription d'antidépresseur dans l'année précédant la naissance contre 3,3% des mères témoins. Les antidépresseurs prescrits correspondaient principalement à des IRSS. D'après l'étude de Dheeraj et al (citée

précédemment pour les tricycliques (72)), il y aurait un risque accru d'enfants autistes suite à une grossesse sous IRSS. Ceci n'étant pas significatif car il ne représenterait que 1% des cas. De nouvelles études permettront d'éclaircir le lien entre antidépresseur et autisme.

Les IRSS semblent avoir peu d'impact sur le développement psychomotricien et neurologique. Cependant les études au long court sont rares et comportent des limites méthodologiques. Pour l'instant, aucune ne suggère une répercussion négative significative (3). Steiner ajoute que la dépression, l'anxiété et le stress, surtout en début de grossesse, pourraient avoir un impact sur le fœtus, les performances cognitives, l'apprentissage et la mémoire (71).

d. Résumé et recommandations pratiques

Les Inhibiteurs Sélectif de la Recapture de la Sérotonine peuvent être utilisés à posologie efficace pendant la grossesse, les données étant rassurantes.

Cependant la controverse actuelle concernant la paroxétine et le risque accru de malformation cardiaque engendre une méfiance sur son utilisation au cours du premier trimestre. Si une exposition in utero du fœtus a lieu du 20^{ème} au 50^{ème} jour post conception, une échographie cardiaque du fœtus pourra être demandée pour un diagnostic anténatal.

Une prévision ou une découverte de grossesse chez une patiente traitée par un IRSS ne nécessitera pas d'arrêt ou de remplacement du traitement. En pratique et selon le CRAT l'utilisation des IRSS pendant la grossesse est possible, fréquente et fait suite à une évaluation de chaque patiente et du bénéfice apporté par ces médicaments. Cependant les recommandations de la FDA sont défavorables à l'utilisation des IRSS pendant la grossesse notamment pour la paroxétine. Les RCP déconseillent l'utilisation du citalopram, de la fluvoxamine et de la sertraline, rendent envisageable celle de l'escitalopram, de la paroxétine et de la fluoxétine ; et rappellent pour tous que leur éventuelle prescription se fera après évaluation de la balance bénéfique/risque.

Un traitement jusqu'à l'accouchement peut s'accompagner de troubles néonataux transitoires à prendre en compte. Une diminution progressive en fin de grossesse permettra de diminuer l'apparition de ces signes.

La patiente doit être avertie du potentiel risque évoqué pour la paroxétine, et des troubles néonataux. La sertraline est l'IRSS à envisager si elle désire allaiter par la suite.

3) Les Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et Noradrénaline (IRSNa)

Cette famille d'antidépresseur comporte trois molécules : la venlafaxine (EFFEXOR®), le milnacipran (IXEL®) et la duloxétine (CYMBALTA®). En plus de son indication en psychiatrie (traitement des épisodes dépressifs majeurs et anxiété), la duloxétine est utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Les données sur les IRSNa sont encore peu nombreuses, il est souvent reconnu qu'une partie des effets retrouvés avec les IRSS pourraient être aussi valables pour les IRSNa, leur mécanisme d'action étant en partie similaire. De plus, la venlafaxine est quasiment la seule molécule de cette famille à être étudiée. Ainsi, dans la plupart des études, la venlafaxine est incluse dans le groupe des IRSS et les résultats retrouvés pour ces derniers seront considérés comme valables pour la venlafaxine.

a. Les risques chez la parturiente

Le centre de pharmacovigilance de l'OMS a publié en 2012 une étude observationnelles de 31 troubles hypertensifs au cours de grossesse imputés à la venlafaxine. Les données sont tirées d'une base de données alimentée par de nombreux pays. Les troubles en questions étaient : 4 éclampsies, 21 pré-éclampsies, 6 hypertensions gestationnelles et 2 syndromes dit « Hellp » (associant pré-éclampsie sévère, hémolyse, thrombopénie et atteinte hépatique). Les doses quotidiennes en venlafaxine variaient de 9 milligrammes à 300 milligrammes pour une durée de dix-neuf jours à plusieurs années. (75)

Une étude de cohorte a montré un risque d'hypertension artérielle gravidique pratiquement doublé chez les femmes prenant un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS), par rapport à celles qui n'en prenaient pas. Quant à la fréquence de pré-éclampsie, elle s'élevait à 9% sous IRS contre 2,4%. Le risque était encore plus élevé pour la venlafaxine (risque relatif de 4,9). Il doit être rappelé que l'augmentation de la pression artérielle est un effet indésirable de la venlafaxine connu depuis longtemps. (75)

Dans l'étude de Palmsten et al sur le risque d'hémorragie du post-partum après un traitement par antidépresseur au cours de la grossesse, il a été observé une augmentation

de ce risque en cas d'utilisation d'un IRSNa. Dans une autre de ses publications, l'auteur rapporte une augmentation du taux de pré-éclampsie chez les parturientes traitées par cette classe d'antidépresseur par rapport aux IRSS. (67)

Selon Einarson et al (85), le taux de fausse couche spontanée est augmenté chez les parturientes traitées par venlafaxine comme pour celles prenant des IRSS. Ce risque est confirmé par une étude de Nkhai-Pour et al en 2010 (19).

Une étude de Hoog et al(86), sur l'utilisation de la duloxétine pendant la grossesse ne retrouve pas d'augmentation du risque de complications de la grossesse, que ce soit pour les grossesses ectopiques, les fausses couches spontanées, les complications périnatales et postnatales ou les enfants morts nés.

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques

Aucun risque tératogène n'est retrouvé à ce jour. Pour l'ANSM, les IRSNa sont toujours en cours d'évaluation (20).

Le CRAT, lui, se prononce sur leur utilisation pendant la grossesse et ne rapporte aucun risque quel que soit le terme(22). La venlafaxine est la molécule principalement étudiée et nommée dans cette famille, elle est considérée comme non tératogène. Einarson et al ne trouvaient pas non plus de risque tératogène significatif pour cette molécule. Oberlander et al n'observent pas d'augmentation du risque des malformations congénitales majeures en cas d'exposition à un IRSNa pendant la grossesse. (87)

Pour les RCP, l'utilisation du milnacipram ou de la duloxétine pendant la grossesse est à éviter par mesure de précaution, même en l'absence de données pertinentes sur le risque tératogène (aucun risque tératogène n'ayant été trouvé chez l'animal). La venlafaxine ne devrait être utilisée chez la parturiente qu'après considération de la balance bénéfique/risque. (17)

Cependant quelques études sont disponibles sur la venlafaxine et les anomalies du nouveau-né exposé à cette molécule pendant la grossesse. En effet Polen et al (87) ont analysé le Registre National de Prévention des Anomalies de la Naissance (NBDPS) des États-Unis, en comparant les mères dont les enfants sont atteints d'anomalies, avec celles dont les

enfants sont normaux. Dans ces deux groupes ils ont regardé celles qui avaient pris de la venlafaxine du premier mois préconception jusqu'au troisième mois de la grossesse. Dans les mères du groupe témoin, 0,17% ont eu de la Venlafaxine contre 0,4% des mères avec des enfants atteints d'anomalies. Cette étude révèle un lien entre l'utilisation péri-conceptionnelle de la venlafaxine et des atteintes fœtales : apparition d'anencéphalie, de communication intraventriculaire, de coarctation de l'aorte, de fente palatine et de gastroschisis. Cependant l'échantillon est trop faible, d'autres études sont donc nécessaires.

Comme nous l'avons noté dans l'introduction, peu d'intérêt est porté aux IRSNa dans la grossesse, du fait de leur mécanisme d'action similaire à celui des IRSS. Ainsi il est souvent considéré que les effets retrouvés chez les IRSS, tels que la suspicion d'élévation d'anomalies cardiaques, seront potentiellement retrouvés pour les IRSNa. (22-87)

Des études ont montré que la Noradrénaline et la Sérotonine avaient un rôle dans la morphogénèse, notamment dans le développement cranio-facial, cardiaque et neurologique pendant l'embryogénèse. Ces neuromédiateurs auraient aussi un impact sur la différenciation cellulaire. (87)

Soulignons que la venlafaxine (en particulier pour les dépressions) sera utilisée en seconde intention de traitement le plus souvent, ce qui correspond à un stade plus sévère de la pathologie, et cette gravité aurait peut-être un impact sur le fœtus. (87)

c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant

- Effets néonataux

Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement il faudra s'attendre à des **effets néonataux transitoires** éventuels tels qu'ils ont été décrits pour les IRSS. Leur survenue sera prise en compte lors de l'examen du nouveau-né. Certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine tardivement au cours du troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une alimentation par sonde, une assistance respiratoire ou une hospitalisation prolongée. Ces complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. (17-21-22)

L'hypertension artérielle pulmonaire n'a pas été décrite à ce jour chez les IRSNa, mais par analogie avec les IRSS, nous pouvons nous attendre à un risque de même nature. (22)

Quelques cas de convulsions avec EEG (Electroencéphalogramme) montrant des signes de crise d'épilepsie ont été décrits chez des nouveau-nés et ont été favorablement résolus sous antiépileptique. (19)

Ici aussi le risque de survenue de ces troubles transitoires est à mettre en balance avec le risque de décompensation de la mère pendant cette période de fragilité.

- Effets sur le développement psychomotricien

A ce jour, il n'a pas vraiment été mis en évidence un quelconque trouble du développement psychomotricien ou comportemental imputé à l'exposition in utero de l'enfant à un IRSNa. (5-82)

Nulman et al (74) ont comparés le développement neurologique de différents groupes d'enfants : ceux exposés à un antidépresseur (venlafaxine ou IRSS), ceux exposés à une dépression maternelle non traitée, et ceux de mère sans pathologie psychiatrique et donc sans traitement. Pour la venlafaxine, le QI est similaire à ceux exposés à un IRSS ou à une dépression maternelle, et il est légèrement inférieur à celui des enfants de la population générale. Le taux de troubles du comportement est aussi plus élevé.

d. Résumé et recommandations pratiques

Les IRSNa sont encore peu étudiés, et sont souvent inclus dans les recherches sur les IRSS. Les risques des IRSS seront par analogie potentiellement retrouvés chez les IRSNa. La venlafaxine est la molécule de ce groupe la plus concernée par les données. Le milnacipram et la duloxétine sont peu explorés chez la parturiente. Ainsi, selon les recommandations du RCP, le milnacipram sera évité pendant la grossesse. Pour la duloxétine et la venlafaxine, ils seront utilisés si la balance bénéfice/ risque est favorable.

Aucun risque tératogène n'est retrouvé pour la venlafaxine à ce jour et les effets néonataux transitoires et non systématiques sont ceux retrouvés avec les IRSS. Ainsi les mêmes recommandations de surveillance du nouveau-né sont proposées.

4) Les Inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO)

Dans cette famille sont distinguées les IMAO non sélectifs tels que l'iproniazide MARSILID® et les IMAO sélectifs A comme le moclobémide MOCLAMINE®

Les antidépresseurs IMAO non sélectifs sont à déconseiller toute la grossesse selon l'ANSM compte tenu du **manque de données**, les mêmes recommandations sont retrouvées dans le RCP. Pour les sélectifs A : le moclobemide est à éviter par prudence. Les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont encore insuffisantes. Compte tenu de ces informations, il est préférable d'éviter l'utilisation du moclobémide au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par cette molécule au cours de la grossesse, il faudra tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, du profil pharmacologique de la molécule. (17-22)

Aucune étude actuelle ne s'est intéressée à l'utilisation des IMAO chez la parturiente. Seuls quelques cas rapportés sont disponibles dans les publications médicales et ne rapportent aucune complication de grossesse. (19)

5) Les autres antidépresseurs (tianeptine, miansérine, mirtazapine, agomélatine et millepertuis)

Dans cette catégorie nous regroupons les antidépresseurs non développés ci-dessus. Ils sont moins étudiés chez la femme enceinte et peu de résultats sont disponibles. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces médicaments sont généralement moins prescrits que les tricycliques ou les IRSS. Nous ne citerons donc que les quelques informations disponibles à leur sujet.

MIRTAZAPINE (NORSET®)

Nous retrouvons quelques études concernant cette molécule dans les publications médicales. Ainsi Yaris et al n'ont pas retrouvé d'augmentation de malformation chez les huit enfants répertoriés ayant été exposés à la mirtazapine in utéro. De plus le développement psychomoteur de ces enfants à un an était normal. Une étude de plus grande ampleur

menée par Djulus et al a retrouvé les mêmes résultats, mais notait un risque accru de fausse couche spontanée et de prématurité chez les femmes traitées par ce médicament. (19)

Des effets néonataux sont évoqués par Sokolover et al (88), ils se manifestent par des troubles importants de la thermorégulation (hypothermie). Ces signes retrouvés chez des jumeaux exposés in utéro étaient résolutifs en une dizaine de jours. Aucune autre anomalie n'avait été relevée.

Quelques cas rapportés s'ajoutent aux données des études et ne révèlent aucune complication particulière.

Selon les recommandations du RCP et du CRAT, les données limitées concernant l'utilisation de la mirtazapine chez la femme enceinte ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Cependant il a été repéré une toxicité sur le développement lors d'étude animale. Sa prescription chez la parturiente ne se fera qu'avec prudence si aucune autre solution n'est envisageable (17-22). La mirtazapine est tout de même classée en catégorie C par la FDA. Une augmentation de risque d'accouchement prématuré est avancée mais sans risque tératogène. (16)

Aucune information sur les risques néonataux n'est disponible, cependant nous pouvons nous attendre à une sédation du nouveau-né s'il a été exposé jusqu'à l'accouchement. L'arrêt brutal de cette molécule n'est pas recommandé car il expose à un risque de sevrage. (22)

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'IRSS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'existence d'une association entre HTAP et traitement par mirtazapine, ce risque potentiel ne peut être exclu, compte tenu du mécanisme d'action impliqué (augmentation des concentrations en sérotonine) (19).

Ce médicament ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. S'il est utilisé jusqu'à la naissance ou peu avant, une surveillance post-natale du nouveau-né est recommandée afin de rechercher de possibles réactions de sevrage.

MIANSERINE (17-22)

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la miansérine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Les résultats chez l'animal sont rassurants. Mais il sera préférable par mesure de précaution de ne pas utiliser cette molécule chez la parturiente. Selon le CRAT elle peut être administrée pendant la grossesse si aucune alternative thérapeutique n'est possible. La découverte d'une grossesse sous ce médicament ne nécessite pas son arrêt.

Comme nous l'avons remarqué pour la mirtazapine, nous pouvons penser que des effets néonataux tels que la sédation peuvent apparaître chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse.

TIANEPTINE (STABLON®) (16-17-22)

Les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont encore insuffisantes. Ainsi il est préférable d'éviter d'utiliser la tianeptine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par cette molécule au cours de la grossesse, il faudra tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, du profil pharmacologique de la molécule.

La FDA classe cette molécule en catégorie C.

AGOMELATINE (VALDOXAN®) (17-22)

Nous ne retrouvons aucune donnée concernant l'utilisation de l'agomélatine pendant la grossesse. Ainsi sa prescription est à éviter par précaution.

MILLEPERTUIS (*Hypericum perforatum*) (16-17-19-22)

Le millepertuis est un médicament de phytothérapie (à base des sommités fleuries d'*Hypericum perforatum*), ayant l'indication dans les troubles dépressifs « légers ». Aux États-Unis, il est classé comme « complément diététique », ainsi il n'est pas réglementé par la FDA.

Une étude prospective menée par Moretti et al s'est intéressée à la prise de millepertuis pendant la grossesse. Ils ont comparé une exposition intra utérine à cette plante avec une exposition à un antidépresseur, et à un traitement potentiellement non tératogène. Aucune augmentation du risque de malformation n'a été retrouvée pour les trois cas. En ce qui concerne la prise de millepertuis pendant la grossesse, elle a été associée à une élévation de fausse couche spontanée mais non significative. Aucune autre complication obstétrique n'est évoquée.

Selon le CRAT il n'y aurait pas de données alarmantes sur l'utilisation du millepertuis pendant la grossesse et aucun effet tératogène n'est retrouvé chez l'animal. Mais les données sont insuffisantes, il serait donc plus raisonnable de traiter une dépression avec des antidépresseurs ayant fait leur preuve et mieux connus chez la femme enceinte. La FDA et le RCP déconseille son utilisation par mesure de précaution. Quant à l'ANSM elle ne se prononce pas vis à vis de ce médicament (« en cours d'évaluation »).

RESUME ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES :

Ces molécules sont peu étudiées chez la femme enceinte, ainsi peu de données sont disponibles. La plupart de ces médicaments seront donc à éviter par prudence chez la femme enceinte même si aucune information alarmante de risque de tératogénéicité ou de risque néonataux n'est retrouvée.

6) Discussion

Cohen le rappelle, (89) 26% des patientes dépressives traitées par un antidépresseur rechutent pendant la grossesse contre 68% chez celles qui ont arrêté le traitement pendant cette période. L'utilisation d'un antidépresseur peut donc être importante même en cours de grossesse où la crainte d'une atteinte fœtale est très présente.

Si un traitement antidépresseur doit être instauré chez une femme enceinte, il sera plus fréquent de se tourner vers les molécules pour lesquelles le recul existe et les effets sont connus et rares. Les données sur les tricycliques ne sont pas alarmantes et ils seront donc potentiellement utilisés. Les IRSS sont la famille la plus prescrite à ce jour, et il n'a pas non plus été démontré de risque tératogène. Cependant une des molécules IRSS : la

paroxétine, semble entraîner une augmentation du taux de malformation cardiaque chez les enfants exposés in utéro. A l'heure actuelle les consensus s'accordent pour éviter son administration au cours du premier trimestre.

Les autres antidépresseurs seront moins prescrits chez la parturiente, pour la plupart, ils seront écartés de la thérapeutique par manque de données.

Si la patiente était déjà traitée à la découverte de sa grossesse, ce sera l'occasion pour le médecin de rediscuter de l'utilité de son traitement. En cas de poursuite la thérapeutique, il devra discuter avec elle des éventuels effets sur le fœtus et la prévenir des effets néonataux en cas de traitement jusqu'à l'accouchement. Le choix de modifier l'antidépresseur peut se discuter si celui-ci est déconseillé pendant la gestation. (22)

Il est aussi important de prévoir les suites de couches, notamment si la femme désire allaiter. Dans ce cas le choix du traitement se fera en faveur de la sertraline.

Remarque : la FDA classe la plupart des antidépresseurs en catégorie C car les données fiables manquent. (16)

7) Résumé en tableau

	<u>ANSM</u>	<u>RCP</u>	<u>CRAI</u>	<u>FDA</u>	<u>Littérature</u>
<u>Tricyclique</u>	Possible : amitriptyline, clomipramine et imipramine Envisageable : maprotiline A éviter par prudence : Amoxapine, dosulépine, doxépine et trimipramine	Possible : Amitriptyline, clomipramine, imipramine, maprotiline A éviter : amoxapine, dosulépine, doxépine, trimipramine Possible si nécessaire : citalopram, fluoxétine, paroxétine Déconseillé : escitalopram et fluvoxamine A éviter : sertraline	Amitriptyline, clomipramine et imipramine = molécules de choix	Catégorie C Sauf maprotiline : catégorie B	les mieux connus, bon recul, aucune données alarmantes + Effets néonataux transitoires + Risque pré-éclampsie et hémorragie chez la mère
<u>IRSS</u>	<i>En cours d'évaluation</i>		Paroxétine : au-delà du 1 ^{er} trimestre Pour les autres : utilisation possible (<i>sertraline en 1ere intention si désir d'allaitement</i>)	Catégorie D : paroxétine Catégorie C : sertraline, fluoxétine, fluvoxamine seroprex, seropram	Controverse sur l'augmentation du risque de malformations cardiaque avec la paroxétine + effets néonataux transitoires
<u>IRSNa</u>	<i>En cours d'évaluation</i>	Possible si nécessaire, mettre en balance bénéfice/risque : venlafaxine et duloxétine A éviter : milnacipram	Si un IRSNa doit être utilisé préférer la venlafaxine	Catégorie C	Peu de données, effets semblants similaires aux IRSS, Venlafaxine est la mieux connue
<u>IMAO</u>	Déconseillé : iproniazide A éviter par prudence : Moclobémide	Déconseillé : iproniazide A éviter : moclobémide	Préférer un tricyclique ou un IRSS	Catégorie C	Peu de données disponibles
<u>Autres</u>	A éviter par prudence : Miansérine, mirtazapine, tianeptine,	A éviter : miansérine, tianeptine et agomelatine Possible que si nécessaire : mirtazapine	Préférer un tricyclique ou un IRSS	Catégorie C	Peu de données disponibles
<u>Millepertuis</u>	<i>En cours d'évaluation</i>	Déconseillé par précaution	Préférer un antidépresseur mieux connus	Déconseillé par précaution	Données rassurantes

C. Les neuroleptiques

Les neuroleptiques sont des médicaments fréquemment utilisés en psychiatrie pour traiter diverses indications : schizophrénie, troubles psychotiques, troubles bipolaires. Ils sont également utilisés à visée sédatrice et anxiolytique.

La prévalence de la schizophrénie (indication principale de cette classe de médicament) est de 1 à 2% chez la femme. Chez ces patientes la grossesse doit si possible être programmée. Non traité, un trouble psychotique peut avoir des conséquences graves sur la dyade mère/enfant. (3)

Cette classe pharmacologique est répartie en plusieurs familles selon leur structure biochimique : les benzamides, les phénothiazines, les butyrophénones, les diazépines et oxazépines, les thioxanthènes et les autres.

Nous pouvons aussi les classer en deux catégories si nous considérons les effets cliniques de ces substances : les premières générations (effets indésirables neurologiques) et les deuxièmes générations correspondant aux antipsychotiques atypiques (beaucoup mieux tolérés sur le plan neurologique). (90)

Les cas de grossesse sous neuroleptiques sont plus fréquents depuis l'arrivée des secondes générations. En effet les premières générations de neuroleptiques étant responsables d'une forte élévation de prolactine, la fertilité et la libido sont diminuées chez les personnes les utilisant, ainsi peu de grossesse sont signalées chez les femmes traitées par ces médicaments. La nouvelle génération de neuroleptique est moins associée à de tels effets, ainsi sont apparues les interrogations sur l'utilisation de ces molécules pendant la grossesse. (91)

De plus, ces pathologies psychiatriques sont de mieux en mieux stabilisées par les traitements, ce qui permet aux patientes de mener une vie de famille plus normale au point d'envisager une grossesse.

LES DEUX CLASSEMENTS DES NEUROLEPTIQUES :

1) Classement en six grandes familles de neuroleptiques :

- **Benzamide** : amisulpride, sulpiride, tiapride
- **Butyrophénone** : haloperidol, penfluridol, pimozide, pipampérone

- **Diazépine et oxazépine:** clozapine, loxapine, olanzapine, quétiapine
- **Phénothiazine :** chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, pipotiazine, propériciazine
- **Thioxanthène :** flupentixol, zuclophentixol
- **Autres :** aripiprazole, rispéridone

2) Classement par génération :

- **Neuroleptiques de première génération :** chlorpromazine, cyamémazine, flupentixol, halopéridol, loxapine, fluphénazine, lévomépromazine, penfluridol, pimozide, pipampérone, pipotiazine, propériciazine, sulpiride, tiapride, zuclophentixol.
- **Antipsychotiques de seconde génération :** amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine et rispéridone.

1) Effets des neuroleptiques

a. Les risques chez la parturiente

- Effets obstétricaux (92)

Il serait plus fréquent de retrouver des **fausses couches spontanées** chez les parturientes prenant des neuroleptiques par rapport aux femmes de la population générale. Le risque serait multiplié par deux selon l'étude de Ciav-Citrin, le même résultat est trouvé pour les naissances avant terme. Lin et al ont étudié le risque de prématurité chez les parturientes schizophrènes traitées par neuroleptiques. Ils remarquent que le taux de prématurés est augmenté pour les grossesses sous neuroleptiques de première génération. Au contraire aucune conséquence n'est retrouvée pour les secondes générations.

- Effets systémiques (92)

Le principal effet indésirable des neuroleptiques, et qui sera à surveiller chez la parturiente, est la **prise de poids**. En effet l'excès pondéral sera associé à un risque accru de diabète gestationnel (Boden et al). Les secondes générations seront particulièrement à surveiller concernant ce gain de poids. Un risque d'hypertension artérielle est aussi évoqué. En effet, l'obésité chez la mère est associée à un **risque d'hypertension artérielle, de diabète, de pré-éclampsie et d'accouchement par césarienne**.

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques (9 -11- 14- 16)

La plupart des études concernant le risque tératogène et foetotoxique des neuroleptiques correspondent à une utilisation de ces molécules à visée anxiolytique. Ainsi les posologies sont souvent plus faibles que celles utilisées pour les maladies psychiatriques (92). Cependant quelques publications sont disponibles pour les situations qui nous intéressent.

De plus ce sont les phénothiazines qui ont été les plus étudiés, nous aurons donc plus de renseignements sur l'utilisation de cette famille au cours de la grossesse.

NEUROLEPTIQUES DE PREMIERE GENERATION / CLASSIQUES: (2-3-5-20-21-22-91)

Les phénothiazines ne semblent pas être responsables de risque accru de malformations congénitales majeures. Il y a quelques années, un risque de malformation cardiaque avait été évoqué pour cette famille mais ceci est controversé.

L'Halopéridol ne serait pas tératogène selon les rares publications à son sujet. Une association avec une malformation des membres a été suggérée mais n'a pas été confirmée.

Ainsi la chlorpromazine et l'halopéridol sont considérés comme des neuroleptiques de référence dans la grossesse.

Une méta-analyse d'Altshuler et al a étudié l'exposition au neuroleptique (principalement les phénothiazines) pendant le premier trimestre et a trouvé une augmentation non significative du taux de malformation de 2 à 2,4%. Aucune anomalie particulière n'a été détectée. L'étude d'Einarson ne retrouvait pas d'augmentation du risque tératogène chez les enfants de patientes prenant des phénothiazines. (91)

Il est aussi noté dans certaines recherches, une hypoperfusion du placenta pendant le deuxième et troisième trimestre de grossesse responsable de souffrance hypoxique pour le fœtus.

ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION/ ATYPIQUES :

Concernant les antipsychotiques atypiques, peu de données sont disponibles mais elles sont dans l'ensemble rassurantes.

Dans une étude de 110 femmes enceintes prenant un antipsychotique atypique,

aucune augmentation du risque de malformation congénitale majeure n'a été détectée. (91)

La plupart des cas de femmes traitées par olanzapine pendant la grossesse ne montre pas de risque de malformation. Une étude prospective ne retrouve pas de différence significative par rapport au groupe de référence. Dans la littérature nous retrouvons quelques cas rapportés de : dysplasie, méningocèle, ankyloblépharon ou anomalie cardiaque tel qu'un défaut du canal atrio-ventriculaire. Récemment il a été suggéré un lien entre la schizophrénie elle-même et les malformations cardiaques, ceci pourrait expliquer le dernier cas rapporté. (93)

Coppola et al ne retrouvent pas d'élévation du risque tératogène chez les enfants exposés in utéro à la rispéridone (94).

L'utilisation de la clozapine n'est pas non plus associée à une conséquence tératogène quelconque. Einarson et Boskovic (19) ne retrouvent que 22 malformations non spécifiques sur 523 enfants exposés in utéro à la clozapine.

Concernant la quétiapine l'étude de McKenna et al (92) conclue sur l'absence de risque tératogène par rapport à la population de référence. Un cas rapporté d'une jeune femme de 24 ans traitée par ce médicament au cours de deux grossesses montre que son utilisation à faible dose durant la gestation est possible et ne s'accompagne pas d'anomalies. (95)

L'aripiprazole et la palipéridone sont les derniers antipsychotiques et seulement quelques cas de grossesse sous ces molécules ont été rapportés sans montrer de malformation excessive (91). Cependant pour l'aripiprazole les données du laboratoire montrent un risque de retard d'ossification du squelette et d'un plus petit poids de naissance dans une étude menée chez les rats et les lapins, il faut noter que les doses utilisées chez les animaux étaient trois à dix fois plus élevées que celles utilisées chez l'homme. De plus Kulkarni et al ont rapporté deux cas de grossesses exposées à l'aripiprazole avec anomalies de fermeture du tube neural, ces grossesses ont été interrompues par fausse couche. (19)

Aucune donnée spécifique n'est retrouvée pour l'amisulpride, mais les recommandations s'accordent sur une utilisation envisageable de cette molécule pendant la gestation. (17-20-22)

c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant

- Effets néonataux

NEUROLEPTIQUES DE PREMIERE GENERATION/CLASSIQUES :

La plupart des neuroleptiques sont responsables **d'effet néonataux** : si le traitement par ces molécules est maintenue à forte doses jusqu'à l'accouchement il sera possible de retrouver chez le nouveau-né :

- des **signes atropiniques** (notamment des troubles digestifs comme un retard de l'émission du méconium voire iléus paralytique, tachycardie, distension vésicale, agitation...).
Remarque : Ces effets sont majorés par la prise de correcteurs comme le trihexyphénydyle (PARKINANE®) ou la tropatépine (LEPTICUR®). Leur utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée.

- des **signes extrapyramidaux** (hypertonie, mouvements anormaux...)

- une **sédation**

Ces signes sont transitoires mais peuvent persister plusieurs semaines voire plusieurs mois. Les signes atropiniques sont les plus fréquents et principalement retrouvés avec la famille des Phénothiazines. De plus, quelques cas de dépression respiratoire ont été notés, surtout lors de polythérapie. (2-3-5-20-91)

Pour les butyrophénones nous pouvons aussi retrouver de tels signes à la naissance sans signes atropiniques, l'halopéridol entraînant majoritairement des effets extrapyramidaux. L'utilisation de la prométhazine en fin de grossesse peut entraîner une détresse respiratoire et une altération de l'agrégation plaquettaire chez la mère et l'enfant. (91)

Kohen et al (91) ont décrits un syndrome rare chez le nouveau-né consistant à une détresse respiratoire, difficultés d'alimentation, « floppy » syndrome, hypertonie, symptômes extrapyramidaux, tremblement, mouvements anormaux, irritabilité et agitation qui se résolvent généralement en quelques jours.

Dans d'autres études, Diav-Citrin et al, décrivent chez les nouveaux nés exposés à l'halopéridol, un plus petit poids de naissance, ainsi qu'un risque supérieur de prématurité. Newham et al retrouvent ces effets chez les enfants exposés in utéro à des neuroleptiques

classiques par rapport au groupe de référence. Ils remarquent en plus une incidence plus élevée de nourrissons de petite taille. Lin et al concluent que le risque de plus petit poids de naissance et de petite taille des enfants de mères schizophrènes est similaire à celui de ceux de mères traitées par neuroleptiques pendant la grossesse. Cependant ils retrouvent un risque accru de prématurité (voir ci-dessus). Les troubles de croissance retrouvés pourraient aussi être en rapport avec d'autres facteurs de risques tels que le tabagisme, et ceci n'est pas toujours pris en compte dans les études. (91)

ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION/ATYPIQUES :

L'olanzapine et la rispéridone peuvent entraîner les mêmes **symptômes néonataux** que les premières générations pour une utilisation jusqu'au terme de la grossesse : **signes atropiniques, extrapyramidaux et sédation.**

Pour les nouveau-nés ayant été exposés jusqu'à la naissance à la clozapine, il existe un risque théorique de leucopénie, sédation et troubles atropiniques. (2-5-20-21-22)

Une légère augmentation du poids à la naissance a été rapportée chez les enfants exposés à l'olanzapine in utéro. Dans l'étude de Newham et al, une plus grande incidence de grande taille est mise en évidence par rapport à un groupe témoin. Yaeger et al ont décrit une élévation du risque d'hypoglycémie et de macrosomie s'accompagnant d'une dystocie des épaules et d'un traumatisme à la naissance (tels que des fractures et paralysies des nerfs). La prise de poids par la parturiente et le diabète gestationnel sont des facteurs importants de ces risques (91).

En contradiction avec ces résultats de poids plus élevés, McKenna et al trouvent un taux de 10% de petit poids de naissance chez les enfants exposés aux antipsychotiques atypiques versus 2% chez les non exposés. Pour l'olanzapine, Newport et al retrouvent ce risque concernant le poids des nouveau-nés et remarquent en plus une admission plus fréquente en service des soins intensifs néonataux (91-96).

L'un des effets indésirables des antipsychotiques atypiques chez l'adulte est le dérèglement du poids qui semble avoir un impact sur le fœtus avec des troubles de la croissance que ce soit augmentation ou diminution du poids de naissance par rapport à la population générale. On retrouve aussi un plus grand nombre de diabète gestationnel chez les parturientes traitées par ces médicaments ce qui aurait, de même que la prise de poids,

un impact sur le poids de nouveau-né. (96)

D'après la méta-analyse de Gentile et les conclusions de l'étude de Newham et al, le risque de macrosomie à la naissance est significativement plus présent chez les nouveau-nés exposés in utéro aux antipsychotiques atypiques par rapport ceux exposés aux premières générations. (97-98)

Ce trouble de croissance chez le nouveau-né est un facteur de risque métabolique postnatal comme celui de développer un diabète ou d'avoir des problèmes de poids dès l'enfance. Il est encore difficile d'élucider le mécanisme responsable de cet impact sur le poids du fœtus. Plusieurs hypothèses sont proposées : est-ce le médicament lui-même qui agit sur le fœtus ou les antipsychotiques qui altèrent le placenta et modifient ainsi les échanges avec la mère comme le suggèrent Viau et al? (96)

- Effets sur le développement psychomotricien

Les études sont encore trop peu nombreuses pour conclure sur l'impact de ces médicaments sur le développement de l'enfant, mais les rares résultats disponibles sont rassurants. (2-3)

NEUROLEPTIQUES PREMIERE GENERATION :

Les quelques troubles moteurs chez les enfants à six mois retrouvés par Jonhson et al seraient plutôt associés à la pathologie psychiatrique de la mère. (99)

Dans la méta-analyse de Robinson, il n'y a pas de différence du QI à quatre ans entre les enfants exposés au neuroleptique pendant les quatre premiers mois de grossesse et ceux de contrôle. Il n'a pas non plus été décelé de troubles comportementaux, de sociabilité ou cognitifs à neuf et dix ans pour les enfants exposés in utéro à la chlorpromazine (91). De même Stika et al ne montrent aucune différence significative dans le comportement et la cognition pour une exposition in utéro après la vingtième semaine de grossesse à la chlorpromazine. (92)

ANTIPSYCHOTIQUES SECONDE GENERATION :

Le développement à six mois et cinq ans est normal pour les enfants ayant été exposés aux neuroleptiques atypiques pendant la grossesse (91). En effet, le développement

des enfants du même âge est décrit comme normal chez ceux exposés in utéro à l'olanzapine d'après l'analyse de Friedman et Rosenthal et par l'étude de Aichlorn et al. (19). Le même constat est fait pour la clozapine, l'aripiprazole, la rispéridone et la quétiapine dans différentes études.

2) Discussion et recommandations pratiques

En général il est difficile de suspendre un traitement par neuroleptique, le risque pour la patiente étant de décompenser. Un suivi et une surveillance tout au long de la grossesse sera alors nécessaire. Dans tous les cas, le traitement ne doit pas être brutalement interrompu, ni arrêter sans l'avis d'un spécialiste.

Il faudra dans un premier temps rassurer la patiente en lui rappelant qu'aucun argument important n'a montré d'augmentation de risque tératogène particulier pour ces médicaments. Ceci explique qu'aucune de ces molécules ne soient contre-indiquées aujourd'hui pendant la grossesse (20).

Selon le CRAT (22) : les trois molécules les mieux connues pendant la grossesse sont : la chlorpromazine (LARGACTIL®), l'halopéridol (HALDOL®) et l'olanzapine (ZYPREXA®). Si ces molécules ne conviennent pas à la patiente (pour des raisons de tolérance, de moindre efficacité ou de problème d'observance) d'autres neuroleptiques pourront être utilisés.

L'ANSM (20) recommande l'utilisation de la chlorpromazine en première intention. L'utilisation est aussi possible pour l'halopéridol.

Des molécules sont citées comme envisageables : les benzamides (sauf sultopride), les diazépines et oxazépines, les phénothiazines (sauf la perphénazine) et la rispéridone.

Certaines sont à éviter par prudence : les butyrophénones (sauf halopéridol) et les thioxanthènes, ou déconseillées : sultopride et perphénazine.

Les effets secondaires des neuroleptiques atypiques seront à surveiller plus particulièrement pendant la grossesse. En effet la prise de poids rencontrée avec ces médicaments pourra conduire au développement d'un diabète gestationnel et à d'autres complications obstétricales (hypertension artérielle, pré-éclampsie, macrosomie...). D'après la plupart des textes il serait préférable d'utiliser les neuroleptiques de première génération en première intention notamment en cas de risque de diabète gestationnel. Si la patiente est

stabilisée depuis longtemps avec un antipsychotique atypique, son utilisation sera poursuivie tout en surveillant les effets indésirables : contrôle du poids et dépistage régulier du diabète. (2-3-91-92)

Au vu des effets néonataux potentiels (effets atropiniques, troubles extrapyramidaux et sédation), l'accueil du nouveau-né par le pédiatre de la maternité doit être prévu et une surveillance particulière sera nécessaire. L'utilisation de la rispéridone aux deuxième et troisième trimestres permettrait une meilleure tolérance du nouveau-né par rapport aux neuroleptiques plus anciens. Il est notamment recommandé de suspendre ou diminuer le traitement neuroleptique dans les jours précédents l'accouchement. (20-22-91)

Pour tous les neuroleptiques il est recommandé d'éviter les formes injectables car elles peuvent être responsables d'hypotension chez la parturiente et d'anomalies du rythme cardiaque chez le fœtus. Une monothérapie sera privilégiée. La prescription de ces médicaments doit se faire aux doses minimales efficaces en prises fractionnées. (La posologie est souvent augmentée dans les derniers mois de grossesse à cause des changements physiologiques de la parturiente.) (2-3-5-17-20-22)

Remarque : (3-5-91)

Les formes à libération prolongée seront évitées devant le manque d'information à leur sujet.

Les correcteurs antiparkinsonien atropiniques tels que le trihexyphénidyle et le tropatépine doivent être exclus si possible.

3) Résumé en tableau :

	<u>ANSM</u>	<u>RCP</u>	<u>CRAT</u>	<u>FDA</u>	<u>Littérature</u>
<u>NEUROLEPTIQUES</u> <u>1^{ère} GENERATION</u> <u>(classiques)</u>	<p>Possible : chlorpromazine, halopéridol</p> <p>Envisageable : cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, loxapine, pipotiazine, propériciazine, sulpiride, tiapride</p> <p>A éviter : carpipramine, dropéridol, flupentixol, Perphénazine, penfluridol, pimozide, pipampérone, zuclopenthixol</p>	<p>Possible : Chlorpromazine, fluphénazine halopéridol, lévomépromazine, loxapine, perphenazine, pipotiazine, sulpiride, tiapride</p> <p>A éviter : Carpipramine, dropéridol, flupentixol, penfluridol, pimozide, pipampérone, zuclopenthixol</p> <p>Déconseillé : Cyamémazine, propériciazine</p>	<p>Préférer : chlorpromazine et halopéridol</p>	<p>Catégorie C</p>	<p>Effets néonataux réversibles</p>
<u>NEUROLEPTIQUES</u> <u>2^{ème} GENERATION</u> <u>(atypiques)</u>	<p>Envisageable : amisulpride, clozapine, olanzapine, rispéridone</p>	<p>Déconseillé amisulpride, aripiprazole, paliperidone rispéridone</p> <p>A éviter : olanzapine</p> <p>Possible si nécessaire : clozapine, quétiapine</p> <p><i>mettre en balance bénéfice/risque</i></p>	<p>Préférer : olanzapine</p>	<p>Catégorie C <u>sauf</u> clozapine : catégorie B</p>	<p>Effets néonataux réversibles + prise de poids par la parturiente associé à une augmentation de diabète gestationnel et d'HTA</p>

D. Les anxiolytiques et/ou hypnotiques

Cette catégorie de médicament est fréquemment utilisée en psychiatrie. Nous les retrouvons aussi dans d'autres champs d'action comme antiépileptiques ou anti-allergiques.

Les benzodiazépines représentent la famille prédominante de ces molécules et sont les plus étudiées, certaines ayant plus des propriétés anxiolytiques, alors que d'autres sont considérées comme des hypnotiques. Les anti-histaminiques sont eux aussi utilisés comme anxiolytiques ou hypnotiques.

MEDICAMENTS ANXIOLYTIQUES :

- Benzodiazépines anxiolytiques: alprazolam (XANAX®), bromazépam (LEXOMIL®), diazépam (VALIUM®), clobazam(URBANYL®), clorazépate (TRANXENE®), clotiazépam (VERATRAN®), loflazépate (VICTAN®), lorazépam (TEMESTA®), nordazépam (NORDAZ®), oxazépam (SERESTA®), prazépam (LYSANXIA®)
- Antihistaminiques anxiolytiques : hydroxyzine (ATARAX®)
- Autres molécules anxiolytiques : buspirone (BUSPIRONE®), captodiame (COVATINE®), étifoxine (STRESAM®)

MEDICAMENTS HYPNOTIQUES :

- Benzodiazépines hypnotiques : estazolam (NUCTALON®), loprazolam (HAVLANE®), lormetazépam (NOCTAMIDE®), nitrazépam (MOGADON®), témazépam (NORMISON®)
- Apparentées aux benzodiazépines : zolpidem (STILNOX®), zopiclone (IMOVANE®)
- Antihistaminiques hypnotiques : alimémazine (THERALENE®), doxylamine (DONORMYL®, LIDENE®, NOCTYL®)
- Autres molécules : mélatonine (CIRCADIN®)

1) Effets des anxiolytiques et hypnotiques

a. Les risques chez la parturiente (19-100)

L'étude de Wikner et al. sur les benzodiazépines et apparentées montrent une **augmentation d'accouchement prématuré**. D'autres études le confirment comme celle de Wang et al où un taux plus important d'accouchement par césarienne est retrouvé.

b. Les risques tératogènes et foetotoxiques

BENZODIAZEPINE :

Les benzodiazépines semblent être responsables de **fentes faciales** lors d'une exposition in utéro. Le risque passerait de 0,06% pour la population générale à 0,7% pour les enfants exposés in utéro à ces molécules. (1-2-4)

Cependant des études récentes (datant des années 2000) n'ont pas confirmé d'augmentation du risque de malformation. En effet Bellantuono (101) a rassemblé les données des dix dernières années sur des études concernant les benzodiazépines et la grossesse. Il conclut qu'il n'y a aucune contre-indication à leur utilisation chez la parturiente. Wikner (102) donne aussi des conclusions rassurantes sur les benzodiazépines hypnotiques. Gidai et al (104) ont étudié le rapport de la tératogénicité potentielle du diazépam avec son dosage chez des femmes enceintes qui tentent de se suicider. Il est retrouvé que de fortes doses de cette molécule n'augmentent pas le taux de malformation congénitale. Les auteurs ont mené le même genre d'étude avec l'alprazolam pour évaluer l'impact de fortes doses sur le développement foetal et les mêmes conclusions sont données.

Les études concernent principalement les molécules les plus anciennes (diazépam et les molécules dont le métabolite commun est le nordazépam) et les données sont rassurantes à leur sujet. Le recul est moindre pour les autres molécules mais rien d'inquiétant n'est souligné. (3-17)

La controverse sur les malformations liées aux benzodiazépines persiste toujours puisqu'une méta-analyse rétrospective datée de 1998 (3) a retrouvé ce risque. La méta-analyse d'Enato et al (104) reflète assez bien le débat posé par cette famille de médicament. Cette dernière n'apparaît pas comme tératogène en général mais les études cas témoins suggèrent tout de même un risque doublé de fente orale.

La prise de benzodiazépines au cours du second et/ou troisième trimestre a été associée dans certains cas à une diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou des variabilités du rythme cardiaque fœtal. Ces signes étant réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement. (19)

Enfin, une étude française de Picard et al suggère que l'exposition in utéro au diazépam interfère avec le développement et la maturation du système respiratoire. (105) Pour Bonnot et al, le lorazépam est associé à une augmentation significative d'atrésie anale, mais ceci concerne un faible échantillon. (106)

Pour les molécules considérées comme apparentées aux benzodiazépines, quelques études sont disponibles et la plupart ne retrouvent pas d'augmentation significative de malformation chez les enfants exposés in utéro. L'étude de Juric et al, concerne le zolpidem et celle de Diav-Citrin le zopiclone, les deux confirment l'innocuité des molécules. Cependant un cas rapporté par Sharma et al retrouve une malformation du tube neural chez un enfant exposé in utéro au zolpidem à de fortes posologies au cours du premier trimestre. (19-20)

ANTI-HISTAMINIQUE :

Aucun élément inquiétant n'a été rapporté suite à l'exposition in utéro à l'alimémazine même si les données sont peu nombreuses. Selon le RCP il est cependant préférable d'éviter son utilisation pendant la grossesse par prudence. (17-20-22)

La doxylamine est l'hypnotique le mieux connu chez la femme enceinte notamment au premier trimestre. Les résultats disponibles sont rassurants et assez nombreux. (17-20-22)

L'hydroxyzine augmenterait le taux de fentes palatines et les études chez l'animal montrent un effet tératogène. Son utilisation serait donc à éviter pendant le premier trimestre. Cependant les quelques études menées chez l'homme ne mettent pas en évidence d'augmentation de taux de malformation chez les enfants exposés in utéro. Ainsi selon le RCP, il est possible, si nécessaire, de l'utiliser au premier semestre ; le CRAT étant aussi rassurant à ce sujet. (17-20-22)

Pour la prométhazine, aucun élément inquiétant n'a été rapporté sur un risque malformatif ou foetotoxique. Il faut tout de même noter que des études supplémentaires sont nécessaires pour se positionner, ainsi il sera évité par mesure de précaution au cours du premier trimestre. (17-22)

Ainsi nous pouvons conclure qu'aucun risque tératogène n'a vraiment été mis en évidence avec les molécules antihistaminiques : alimémazine, doxylamine, hydroxyzine et prométhazine. Une étude basée sur le registre américain de surveillance des malformations néonatales et menée par Gilboa et al ne retrouvait pas d'augmentation significative de malformation congénitale chez les enfants exposés aux différentes molécules anti-histaminiques. Il en est de même pour les résultats d'autres études. (107)

AUTRES :

Pour la buspirone, aucune toxicité n'est connue à ce jour. (17)

c. Les risques chez le nouveau-né et l'enfant

- Effets néonataux

BENZODIAZEPINES :

La prise de benzodiazépine en fin de grossesse est clairement associée à des troubles néonataux que nous pouvons scinder en deux catégories (1-4-20-21) :

Les **troubles d'imprégnations** ou « **floppy syndrom** » : ils sont rencontrés généralement lors de prises de médicaments en fin de grossesse et juste avant l'accouchement. Ils se manifestent par des hypotonies axiales et des troubles de succion s'accompagnant d'anomalie de la courbe du poids. Dans des cas plus rares d'utilisation de fortes doses à proximité de l'accouchement, il est possible de retrouver des hypothermies, des dépressions respiratoires ou des apnées. Un intervalle libre est parfois retrouvé entre la naissance et leur apparition. La durée moyenne de ces signes est d'environ trois semaines pour les molécules d'élimination lente (type nordazépam) et d'une semaine seulement pour celles dont l'élimination est plus rapide.

Le **syndrome de sevrage** : correspond à une agitation associée à de l'angoisse, une hyperexcitabilité et des convulsions dans certains cas. Ils sont moins fréquents que les signes d'imprégnation et sont présents surtout lorsqu'il y a eu un traitement chronique pendant la grossesse. Le délai d'apparition et la durée des signes dépendent de la demi-vie de la benzodiazépine. En effet le délai d'apparition est d'une dizaine de jour pour ceux dont les demi-vies sont plus longues (supérieure 24 heures) et de 24 à 72 heures pour les molécules à plus courte demi-vie (inférieure à 24 heures).

Ces différents signes ne sont pas systématiques et sont réversibles. De nombreuses études décrivent de tels symptômes néonataux. Swortfiguer et al retrouvent des signes d'imprégnation chez 42% des enfants exposés et des signes de sevrage chez 20% ; 11% ont présentaient les deux types de syndrome. (108)

En dehors de ces signes, certains auteurs comme Wikner (100) rapportent un plus petit poids de naissance et plus de prématurés chez les enfants exposés aux benzodiazépines in utéro.

ANTI-HISTAMINIQUES :

Un traitement par anti-histaminique jusqu'à l'accouchement s'accompagne d'un risque chez le nouveau-né de **sédation et de signes atropiniques** (trémulations, agitation). Une surveillance clinique est donc nécessaire. (6)

Dans les RCP, il est recommandé de bien évaluer le rapport bénéfice/risque d'un traitement par ces thérapeutiques au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse. Pour le CRAT, ces effets ne seraient pas rencontrés avec la doxylamine. (17-22)

La prométhazine, antihistaminique anticholinergique de la famille des phénothiazines, a été associé dans de rares cas à des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines. En effet chez des nouveau-nés exposés in utéro à de fortes doses de cette molécule il a été décrit : distension abdominale, iléus méconial, retard de l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardie, troubles neurologiques... Ainsi une surveillance particulière digestive et neurologique sera nécessaire pour ces nouveau-nés. (22)

Serreau et al (109) rapportent le cas d'un nouveau-né exposé in utéro à 150 mg

d'hydroxyzine par jour. Il a présenté des crises convulsives tonico-clonique à la quatrième heure de vie. Une prise en charge dans une unité de soins intensifs a permis de réguler les crises, et les examens effectués ont orienté vers une étiologie médicamenteuse.

ETIFOXINE :

Un risque de sédation néonatale est évoqué. (20)

- Effets sur le développement psychomotricien

Un retard de développement pourrait survenir suite à une exposition in utéro aux benzodiazépines. Cependant les études sur le sujet sont encore trop peu nombreuses et la pluparts des résultats retrouvés ont plus de vingt ans. (4)

D'après l'étude menée par Picard et al (105), l'exposition in utéro au diazépam chez des animaux de laboratoire est clairement associée à des troubles du comportement liés à des conséquences néfastes sur le développement du cerveau à long terme. Pour Christensen et al l'alprazolam peut lui aussi être responsable de retard du développement psychomotricien. En effet ils retrouvent chez les souris qui ont été exposées in utéro à cette molécule une plus grande individualité, un évitement des zones ouvertes et une agressivité des males. Les auteurs encouragent à développer des études chez l'homme. (110)

Concernant les anti-histaminiques peu de résultats sont disponibles. Des données de l'étude de Serreau et al (109) portant sur l'hydroxyzine, rapportent des éléments rassurants sur le développement à six mois des nouveau-nés.

2) Discussion et recommandations pratiques :

En pratique, si l'utilisation d'un hypnotique ou d'un anxiolytique pendant la grossesse se justifie, il faudra privilégier une monothérapie. Le CRAT recommande l'administration de la dose minimale efficace et rappelle que le traitement hypnotique doit être aussi bref que possible. (22)

Pour les benzodiazépines, il est recommandé d'utiliser les molécules les plus anciennes si leur utilisation est indispensable pendant le premier trimestre. Il sera alors préféré les molécules du groupe nordazépam : diazepam, clorazepate, prazepam ou l'oxazepam. En fin de grossesse l'oxazepam sera la benzodiazépine de choix car sa demi-vie

est intermédiaire et qu'il n'a aucune hépatotoxicité. Le CRAT place d'ailleurs cette molécule en première intention du traitement anxiolytique chez la parturiente. (3-4-21-22)

L'ANSM recommande d'éviter par prudence la plupart des benzodiazépines et des apparentées à cette famille même si le CRAT considère le zolpidem et le zopiclone comme traitement hypnotique de choix pour la femme enceinte. Elle rend cependant envisageable l'utilisation de certaines molécules : alprazolam, bromazepam, chlordiazépoxide, clobazam, clorazépate, diazépam, lorazepam, nordazepam, oxazepam et prazépam. (20)

L'arrêt brutal des benzodiazépines est à éviter car il existe un risque de décompensation et de sevrage pour la mère et l'enfant.

Les anti-histaminiques sont à éviter par prudence selon l'ANSM, l'utilisation de la doxylamine est cependant possible durant la grossesse et celle de l'hydroxyzine est envisageable. Ceci rejoint les données du CRAT qui conseille l'hydroxyzine dans l'anxiété et la doxylamine comme hypnotique. (20-22)

La buspirone et la captodiame sont déconseillées par les recommandations et l'étifoxine est à éviter par prudence. (17-20)

Si un traitement par l'une de ces molécules est poursuivi jusqu'à l'accouchement il faudra tenir compte d'un risque possible de survenue de troubles néonataux transitoires. L'accueil du nouveau-né par le pédiatre est nécessaire et doit alors s'accompagner d'une surveillance particulière.

Les professionnels de santé, et principalement le pharmacien, auront un rôle important à jouer pour contrôler la prise de ces médicaments par la parturiente en automédication, comme pour le DONORMYL® et le Millepertuis fréquemment rencontrés dans les demandes spontanées des patients. En effet l'utilisation de cette catégorie de psychotrope est trop souvent banalisée.

3) Résumé en tableau

	<u>ANSM</u>	<u>RCP</u>	<u>CRAT</u>	<u>FDA</u>	<u>Littérature</u>
<u>HYPNOTIQUES</u>					
<u>Benzodiazépines hypnotiques</u>	A éviter par prudence	A éviter par prudence	Envisageable (mais privilégier doxylamine ou apparentées aux benzodiazépines)	Catégorie X (estazolam, témazépam)	Prématurité + Risques de fente labiale/palatine + Effets néonataux réversibles (signes d'imprégnation +/- de sevrage)
<u>Apparentées aux benzodiazépines</u>	A éviter par prudence	A éviter par prudence	Possible	Catégorie C (zolpidem)	Prématurité + Données rassurantes
<u>Anti-histaminiques hypnotiques</u>	A éviter par prudence <u>sauf</u> doxylamine : Possible	Possible : doxylamine A éviter : Alimémazine	Privilégier la doxylamine (molécule de choix)		Effets néonataux réversibles (sédation+ signes atropiniques) + Données rassurantes
<u>Autres (circadin)</u>	Ne se prononce pas	Déconseillé	Ne se prononce pas		Très peu de données
<u>ANXIOLYTIQUES</u>					
<u>Benzodiazépines anxiolytiques</u>	Envisageable : Alprazolam, bromazépam, chlordiazépoxide, clobazam, clorazépate, diazépam, lorazépam, nordazépam, oxazépam, prazépam A éviter : clotiazépam, loflazépate	Possible : alprazolam, bromazépam, clobazam, clorazépate, diazépam lorazépam, prazépam, oxazépam A éviter : Clotiazépam, loflazépate	Privilégier l'oxazépam Utilisation possible bromazépam, alprazolam, diazépam, lorazépam, prazépam, nordazépam clorazépate, ou clobazam.	Catégorie D	Prématurité + Risques de fente labiale/palatine + Effets néonataux réversibles (signes d'imprégnation +/- sevrage)
<u>Anti-histaminiques anxiolytiques (hydroxyzine)</u>	Envisageable	Possible mettre en balance <i>bénéfice/risque</i>	Molécule de choix : à privilégier (avec l'oxazépam)	Non classé	Effets néonataux réversibles+ Données rassurantes
<u>Buspirone</u>	Déconseillé	Déconseillé	pas assez de données pour se prononcer	Catégorie B	Peu de données
<u>Captodiamé</u>	Déconseillé	Déconseillé	pas assez de données pour se prononcer		Peu de données
<u>Etifoxine</u>	A éviter par prudence	A éviter	Pas assez de données mais rien d'inquiétant		Peu de données

IV. Cadre réglementaire

La consommation et la prescription de médicament pendant la grossesse est un fait réel et incontournable. En effet, il a été démontré que 31% des femmes prenaient au moins un médicament pendant leur grossesse (en dehors des suppléments vitaminiques ou ferriques). (111)

A l'heure actuelle, il est toujours aussi difficile pour le prescripteur de rédiger une ordonnance pour une patiente enceinte en toute sécurité. Aucune donnée n'est vraiment claire sur l'innocuité des molécules, certaines recommandations se contredisent, et aucune indication sur les adaptations posologiques n'est fournie dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit).

En France les mentions légales qui encadrent les médicaments pouvant être prescrits à la parturiente sont ciblés sur les effets potentiels sur la progéniture : effet tératogène, effet foetotoxique et effets néonataux. Ces mentions sont retrouvées dans la rubrique « grossesse et allaitement » de l'AMM (Autorisation de la Mise sur le Marché), véritable outil de référence pour le médecin car les données retrouvées dans cette rubrique sont validées par un groupe *ad hoc* de l'AMM et/ou par l'EMA (Agence Européenne du Médicament). Les données animales et cliniques permettront de désigner les mentions : utilisation « contre-indiquée », « déconseillée », « avec prudence », « envisageable », et « possible ». (112)

Le non-respect des données indiquées dans les RCP, engage la responsabilité du prescripteur si celui-ci n'est pas en mesure de prouver qu'il s'est appuyé sur des informations scientifiques plus pertinentes et/ou actualisées. (112)

Nous pouvons remarquer que de plus en plus de méta-analyses et de rapports de cas spontanés permettent d'étoffer les données des médicaments dans le cadre de la grossesse. Cependant, la déclaration d'utilisation de médicament chez une femme enceinte n'est pas obligatoire. (111)

Pour différentes raisons il n'est toujours pas envisageable de mettre en place un développement clinique chez la femme enceinte. En effet, la raison éthique semble une évidence, de même que les problèmes médico-légaux, sans compter une faible reconnaissance économique pour les laboratoires pharmaceutiques. De plus, il n'existe

aucune obligation réglementaire à fournir des informations sur la grossesse pour l'enregistrement des médicaments. (111)

La réglementation européenne oblige les industriels à déclarer les cas de grossesses exposées à une de leur molécule, surtout si une anomalie a été notée. De plus des groupes de travail tentent d'élaborer une liste de médicaments dont le suivi post-AMM sera prioritaire. Il faudrait inciter en France à informatiser les données obstétricales pour recueillir plus d'informations au sujet des médicaments et de la grossesse. (111)

PARTIE II :

**MISE EN PLACE D'UNE FICHE DE SUIVI THERAPEUTIQUE AU
SEIN DU RESEAU MERE-ENFANT DU CENTRE HOSPITALIER
CHARLES PERRENS**

Nous l'avons vu précédemment, nous disposons de données relatives à la prise de psychotropes au cours de la grossesse, et de leur impact chez les enfants exposés in utéro. Pour certains psychotropes, les informations sont établies ; pour d'autres nous manquons de recul ou des controverses existent. Ainsi il apparaît nécessaire d'étoffer les données des effets de ces médicaments sur la dyade mère-enfant.

Nous avons donc travaillé à la mise en place d'un suivi systématique des patientes sous psychotropes au cours de leur grossesse, en collaboration avec la pharmacie à usage interne (PUI), le Réseau Mère Enfant (RME) du Centre Hospitalier Charles Perrens (CHCP), et le Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux (CRPB) .

Ce suivi vise à recueillir, à l'aide d'une fiche, les traitements administrés au cours de la grossesse et des informations sur le déroulement de celle-ci.

I. Mise en place de la fiche de recueil

A. Objectifs

1) Objectif principal : étude de faisabilité

Dans un premier temps, l'objectif est d'élaborer une fiche de suivi pour les patientes enceintes du RME, traitées par des psychotropes et de tester son utilisation.

2) Objectif secondaire : mettre en place à long terme un suivi exhaustif des patientes traitées par psychotropes

Dans un second temps, l'objectif est de systématiser cette démarche afin de mettre en place un suivi exhaustif à long terme des patientes traitées par psychotrope. Pour cela, une collaboration entre la PUI, le RME et le CRPB sera indispensable. En effet, les données recueillies par le biais de la fiche au sein du RME seront transmises par la PUI à la pharmacovigilance. Cette dernière pourra ainsi analyser les différents résultats et suivre le déroulement des grossesses sous psychotropes. Ceci permettra d'étayer les données sur les effets de ces molécules sur la femme enceinte, mais aussi et surtout sur le développement embryonnaire et fœtal. De plus, par un suivi à plus long terme, il sera possible d'obtenir des informations sur le devenir de l'enfant, et de mettre éventuellement en évidence des effets sur leur développement psycho-moteur, données aujourd'hui insuffisantes.

B. Méthode

1) Présentation des structures participantes

a. Le Réseau Mère Enfant (113-114-115-116)

Nous parlons aussi d'unité « mère-enfant/mère-bébé », ce sont des services hospitaliers psychiatriques spécialisés autour de la maternité des femmes avec des troubles psychiatriques. Les unités mère-enfant correspondent d'avantage à l'hospitalisation conjointe de la dyade mère-bébé. Elles font partie du réseau mère-enfant qui s'élargit aux consultations de patientes enceintes avec une pathologie psychiatrique.

Il existe différents types d'hospitalisation : l'hospitalisation temps-plein, où les patientes vont rester plusieurs jours, semaines voire mois en présence ou non de leur nouveau-né (âgé au maximum d'un an) ; et les hospitalisations de jour faisant suite à une hospitalisation en temps-plein le plus souvent, elles permettent un suivi de la dyade durant une journée et peuvent se répéter plusieurs fois dans la semaine. Il existe aussi des hospitalisations à domicile (ou HAD), où le personnel soignant se déplace au domicile des patientes.

A côté des hospitalisations, des consultations simples peuvent être proposées et mises en route pour les patientes souhaitant un suivi psychiatrique spécifique pendant la grossesse. Leur état psychique ne nécessite alors pas d'hospitalisation.

Ce type de prise en charge n'est pas présent sur tout le territoire français, ni dans tous les pays, même s'il s'en développe de plus en plus. Les premières structures de ce genre sont apparues en Grande Bretagne dans les années cinquante. Ce n'est que dans les années quatre-vingt qu'elles arrivent en France. L'une des premières unités mère-enfant est celle de Créteil. Aujourd'hui quinze unités temps-plein et dix unités de jour sont présentes dans le pays.

Au sein du CHCP un réseau mère enfant permet l'accueil de ces patientes en hospitalisation temps plein (capacité d'accueil de dix « lits mamans » et six « lits nourrissons »). L'hôpital de jour qui lui est rattaché est délocalisé au niveau de la maternité du CHU de Pellegrin.

Le rôle de ces unités mère-enfant est de renforcer le lien de cette dyade mis à mal par les troubles psychiatriques de la mère, tout en optimisant son traitement psychiatrique. En effet la grossesse et le post-partum sont des périodes connues pour être à risque de décompensation thymique chez les femmes. Que cette décompensation apparaisse pour la première fois pendant cette période de vulnérabilité qu'est la maternité, ou sur un terrain psychiatrique déjà connu. Ces troubles psychiatriques vont modifier le lien mère-enfant et risque d'entraver leur relation dès le début de la grossesse. Il a été démontré qu'un manque d'attention, une mauvaise disponibilité psychique, un manque d'investissement autour de la maternité, peut avoir des conséquences importantes sur le développement de l'enfant (tels que des troubles de l'attachement, des troubles cognitifs...).

L'unité mère-enfant, au cours des hospitalisations, devient alors un véritable outil thérapeutique qui pourra agir sur trois plans : la pathologie de la mère, les soins du bébé et le lien mère-enfant. Elle offre ainsi un lieu intermédiaire et sécurisant. Le reste de la famille a aussi une part à jouer dans la construction de ce lien, puisque les pères (ou les autres membres de la famille) sont sollicités durant cette hospitalisation.

La mise en place d'un réseau de soins adapté au couple « mère-bébé » est décidée en amont de la sortie d'hospitalisation pour favoriser la continuité des soins et le bon étayage. Il peut notamment être proposé : un suivi en PMI (Protection Maternelle et Infantile), des programmations de consultations/hospitalisations de jour, ou une aide à domicile par un TISF (Technicien d'Intervention Sociale et Familiale).

Une situation particulière peut aussi être retrouvée dans cette unité : le placement de l'enfant. L'hospitalisation est alors une étape au bon déroulement de la séparation de la dyade, lorsqu'il apparaît que les troubles de la mère la rendent incapable d'élever son enfant.

b. Le Centre Régional de Pharmacovigilance (117)

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R.5144-1 du code de la santé publique.

Elle est organisée en réseau de trente et un centres régionaux dont la répartition sur le territoire français permet de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé et la population. Le centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux couvre la région Aquitaine et les départements d'outre-mer.

Ces centres sont chargés par l'ANSM de recueillir les informations et déclarations sur les effets indésirables des médicaments, d'enregistrer et d'évaluer ces données, de prendre des mesures correctives/préventives nécessaires, et d'informer les professionnels de santé sur les produits de santé. Ils participent aussi à la mise en place d'enquêtes et d'études pour analyser les risques et le suivi des plans de gestion du risque. De plus, la pharmacovigilance participe à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Le CRPV de Bordeaux est notamment sollicité par les professionnels de santé et les patients pour répondre à des questions concernant l'utilisation de médicament durant la grossesse. Il existe déjà au sein du centre une fiche de recueil pour tous les appels ou les demandes d'information concernant la prise de médicament chez une femme enceinte. Ces fiches sont conservées par la pharmacovigilance, qui va suivre ensuite l'évolution des grossesses et analyser les résultats. Ainsi elle obtient un aperçu des conséquences de la prise de médicaments pendant la grossesse. La pharmacovigilance a donc été intéressée par un contact pérenne avec le réseau mère enfant du Centre Hospitalier Charles Perrens.

c. La Pharmacie à Usage Interne

La pharmacie à usage interne (PUI) du CHPC dispense des médicaments au sein des différents pôles et unités du Centre Hospitalier Charles Perrens. Les pharmaciens sont les garants du bon usage du médicament et ont pour missions la gestion, l'approvisionnement, l'analyse pharmaceutique des prescriptions, la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux, la sécurisation du circuit du médicament pour une prise en charge médicamenteuse optimale des patients. Ces missions sont définies dans l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité et de la prise en charge médicamenteuse. (118)

La pharmacie participe également à la veille sanitaire notamment par la surveillance des effets indésirables et leurs déclarations au Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux. Un interne de la pharmacie est chargé de relever chaque semaine les éventuels effets indésirables déclarés au sein du CHCP, et de les transmettre tous les jeudis à la pharmacovigilance en participant aux « réunions de déclarations des effets indésirables ».

2) Elaboration du projet

Suite à la proposition des psychiatres du Réseau Mère-Enfant d'un projet concernant le suivi des psychotropes pendant la grossesse, différentes rencontres ont été réalisées entre les trois structures impliquées : le réseau mère enfant, le centre de pharmacovigilance et la pharmacie du CHCP.

La première rencontre a eu lieu en janvier 2013 avec les médecins. Il a alors été abordé le projet de mettre en place un suivi thérapeutique systématique des grossesses de patientes prenant des psychotropes dans le cadre de leur pathologie psychiatrique. Ce suivi serait fait à l'aide d'une fiche de recueil de données proposée à chaque patiente enceinte entrant dans l'unité mère enfant du CHCP. Le but serait de déclarer tous les médicaments (en particulier les psychotropes) pris par chaque parturiente à la pharmacovigilance, et de mener, par la suite, un suivi jusqu'au terme voire à posteriori. Il sera alors possible d'analyser le déroulement de la grossesse sous psychotropes. Les complications et les effets que pourraient avoir les traitements sur la dyade mère/enfant seront ainsi relevés. Un travail en collaboration avec le centre de pharmacovigilance de Bordeaux nous paraît alors indispensable.

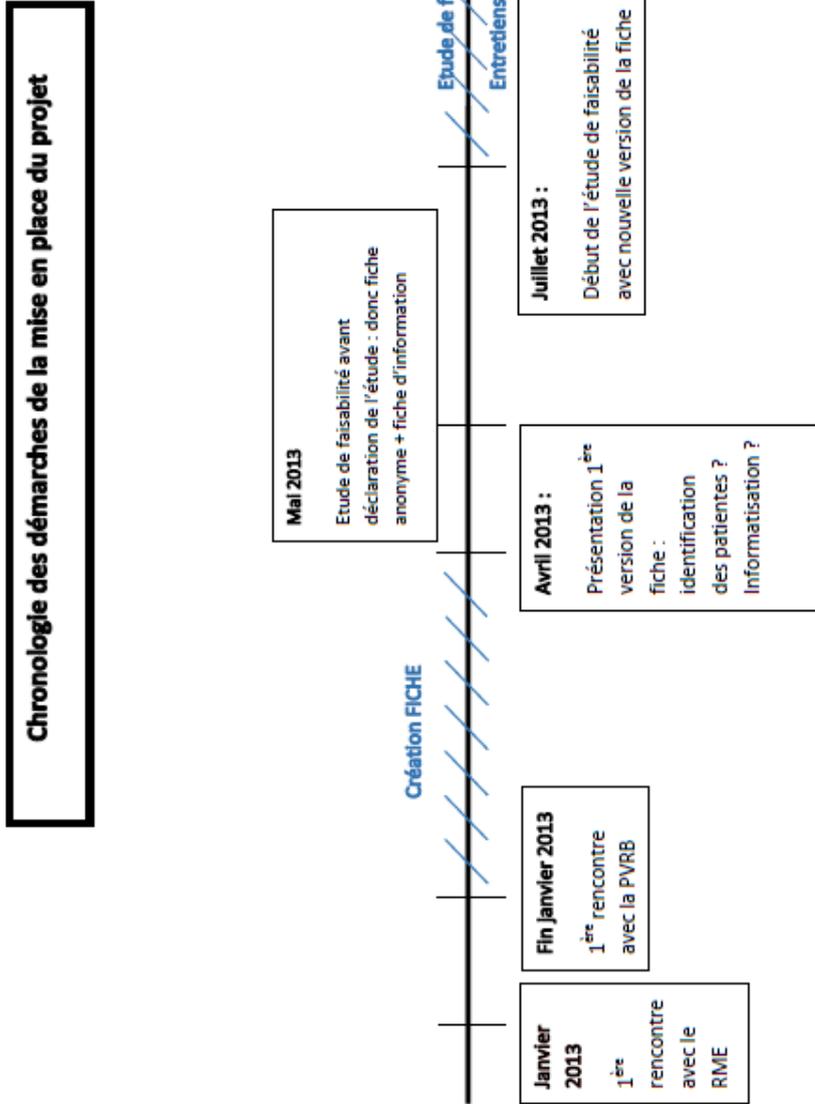
A la fin du mois nous prenons donc contact avec le centre de pharmacovigilance de Bordeaux qui est très intéressé par ce projet. Nous rencontrons alors un pharmacien du CRPV de Bordeaux référant dans ce domaine. Elle nous fait parvenir la fiche du centre de pharmacovigilance remplie pour tout appel ou demande d'information sur les médicaments et la grossesse. Cette dernière leur permet de suivre le déroulement d'une maternité sous traitement médicamenteux. Cette fiche nous guidera pour l'élaboration de nos items.

A partir de ces deux rencontres, nous avons créé une première version de la fiche qui a été présentée aux médecins en avril 2013. Nous avons ainsi pu discuter des items à intégrer ou non dans le suivi. La première question soulevée à ce moment-là concernait l'identification de la patiente. En effet, toute information nominative, qui plus est est destinée à être transmise en dehors de l'enceinte du centre hospitalier Charles Perrens, doit avant tout se faire dans un cadre réglementé. Une autorisation d'exploitation de données personnelles doit alors être demandée à la CNIL et à la CCTIRS. La nomination des fiches est incontournable pour la pharmacovigilance qui ne pourra traiter et se servir des données qu'avec l'identité des patientes (afin de pouvoir les contacter). Les déclarations à la CNIL et CCTIRS nécessitent de constituer un dossier important qui détaille le projet. Une discussion avec la pharmacovigilance sera nécessaire avant d'entamer la procédure.

Un mois plus tard (mai 2013), nous commençons à nous renseigner sur les démarches nécessaires pour une déclaration du projet. Cependant, afin d'avancer sur le projet, une phase test anonyme sera réalisée dans un premier temps sur une période de trois mois. Et si elle apparaît concluante, une demande auprès de la CNIL et du CCTIRS sera effectuée pour débiter le travail en collaboration avec la pharmacovigilance. En parallèle une lettre d'information à l'attention des patientes est créée pour leur expliquer notre démarche avant chaque entretien.

La phase test s'est donc déroulée du mois de juillet au mois de septembre 2013. A la suite de ses trois mois, nous nous sommes retrouvés pour analyser le travail effectué et apporter les modifications nécessaires.

Figure n°4 :



3) La fiche de recueil

Afin de recueillir les données nécessaires au suivi des femmes enceintes nécessitant un traitement médicamenteux (notamment par psychotropes), nous avons rédigé une fiche intitulée : « Fiche de suivi thérapeutique : grossesse et psychotropes ». Les différents points seront expliqués ci-dessous.

a. Conception de la fiche

Les items abordés sont les suivants :

- Date de l'entretien.

- Informations sur la patiente.

Items	Commentaires
Nom et prénom	Anonymisés pour l'étude de faisabilité
Age	_____
Poids et Taille	Permet de déceler un trouble alimentaire/pondéral
Adresse/numéro/mail	Non utilisés pour l'étude de faisabilité

Le **nom et prénom** de la patiente permettent une identification. Ainsi le suivi de la grossesse sera facilité. Cependant, comme nous l'avons vue, la phase test s'est déroulée de façon anonyme dans un premier temps.

L'Age : grâce à la date de naissance nous avons une information plus complète sur l'identité de la patiente (notamment en cas d'homonyme), et nous pouvons le cas échéant nous rendre compte qu'une grossesse est à risque (âge avancé) ou qu'elle est peut être précoce et non désirée.

Poids et taille : le rapport statur pondéral permet de déterminer l'indice de masse corporelle et de déceler un éventuel trouble alimentaire (anorexie, boulimie) ou surpoids/obésité. Bien entendu il est normal de prendre du poids pendant la grossesse mais dans certains cas une prise de poids excessive (ou au contraire un poids trop faible) peut être inquiétant pour son déroulement et entraîner des complications de type diabète

gestationnel, troubles de croissance intra-utérine... De plus, les antipsychotiques atypiques sont particulièrement connus pour entraîner une prise de poids chez certains patients, une surveillance de ce paramètre est donc indispensable.

Adresse postale et électronique, numéro de téléphone : ces renseignements permettent de garder un lien avec la patiente, ce qui servira principalement au CRPV. Comme vu précédemment ces items n'ont pas été remplis pour notre étude.

- Antécédents Gynécologiques /obstétricaux

Les grossesses antérieures des patientes doivent être connues, leur déroulement étant un indicateur pour la grossesse en cours. Nous préciserons donc : les fausses couches, les grossesses extra utérines, les interruptions volontaires ou médicales de grossesse, les moles ainsi que le nombre de naissance sur la totalité des grossesses.

- Information sur la grossesse en cours

Items	Commentaires
Date de début de grossesse (ou des dernières règles)	Permet de dater la grossesse au moment de l'entretien
Grossesse planifiée ?	Est-ce un choix réfléchi par la patiente ? ou une grossesse non désirée ?
Date du terme	Date prévue de l'accouchement
Assistance médicale à la procréation	_____
Déroulement de la grossesse	Préciser les éventuelles complications
Consommation tabac/alcool/ toxicomanie	Les addictions peuvent avoir des effets sur le fœtus

Dans cette partie, nous noterons tout ce qui concerne la grossesse en cours :

La date du début de grossesse (ou la date des dernières règles) et la date du terme seront précisées. Nous savons ainsi à quel moment de la grossesse nous nous trouvons à une date donnée. De plus, nous pouvons connaître la durée de la gestation et savoir si le nouveau-né est prématuré ou non.

Nous préciserons si la grossesse a été planifiée ou non. En effet, il est important de connaître le contexte de survenue de cette grossesse. Ainsi nous pouvons savoir si l'enfant était désiré, si la maternité est réfléchie et préparée. Lorsque la patiente était déjà atteinte d'une pathologie psychiatrique, il est toujours préférable que la grossesse ait été planifiée, car le traitement peut alors être adapté, la patiente peut se préparer au bon déroulement de sa grossesse avec l'aide des professionnels de santé qui l'encadrent.

Les informations importantes de cette partie de la fiche sont centrées sur le déroulement de la grossesse. Les complications les plus fréquemment rencontrées seront recherchées tel que : le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle, un accouchement prématuré, un retard de croissance, des malformations... d'autres complications peuvent être renseignées. Ceci sera complété par le lieu de prise en charge de ces événements.

Enfin, la consommation éventuelle de tabac et /ou alcool, ou d'autres toxiques seront également recherchée. Toute consommation de substance addictogène doit être précisée, car ces conduites à risques peuvent mettre en danger la mère (aggravation de l'état psychique) et le fœtus.

- **Terrain**

Items	Commentaires
Motif d'hospitalisation	Type de trouble motivant l'hospitalisation
Diagnostic psychiatrique	Pathologie psychiatrique diagnostiquée
Antécédents psychiatriques	S'agit-il de premiers troubles pendant la grossesse ou d'une décompensation d'une pathologie connue ?
Autres pathologies	Pathologies somatiques éventuelles (pouvant avoir aussi un impact sur le déroulement de la grossesse)
Antécédents familiaux	Principalement les pathologies psychiatriques connues chez les parents du premier ou second degré. Mais aussi les pathologies héréditaires retrouvées dans la famille

Il sera renseigné dans cet onglet l'état psychiatrique et somatique de la parturiente.

Dans les informations psychiatriques, nous précisons le motif de l'hospitalisation, le diagnostic et les antécédents psychiatriques connus. Les autres pathologies doivent être précisées pour une prise en charge globale et complète de la personne.

Ensuite des antécédents familiaux seront recherchés qu'ils soient psychiatriques ou non. (Exemple : consanguinité, malformations, maladie héréditaire...)

- Les professionnels de santé impliqués

Items	Commentaires
Psychiatre	Permet de savoir si la patiente a un suivi psychiatrique et connaître ces antécédents
Médecin généraliste	Permet un contact médical avec un professionnel qui suit la patiente de façon régulière
Gynécologue/obstétricien	Les grossesses de patientes atteintes de troubles psychiatriques sont considérées à risque, un suivi obstétrique est indispensable
Pharmacie de référence	Pour avoir un accès rapide aux traitements et des renseignements sur l'observance

La prise en charge médicamenteuse étant pluriprofessionnelle, médecins psychiatres, généralistes, gynécologues, pharmaciens référents seront identifiés. Ces données recueillies permettront de renforcer le lien ville-hôpital.

- Le recueil des traitements

Les traitements seront renseignés dans un tableau distinguant dans une première partie les médicaments psychotropes et dans une seconde les autres types de médicaments.

Items principaux	Commentaires
Médicaments psychotropes	Ensemble des médicaments psychotropes administrés au cours de la grossesse
Autres médicaments	Traitements somatiques ou pris en automédication

Devront être notés dans le tableau, pour chaque médicament, leur posologie, leur durée d'utilisation et les motifs d'instauration et d'arrêt.

Items secondaires pour chaque médicament	Commentaires
Motif d'instauration	Indication et symptômes à traiter
Posologie	Posologie prescrite
Date d'instauration	Permet l'identification du trimestre concerné
Date d'arrêt	_____
Motif d'arrêt	Effets indésirables, inefficacité...
Trimestre concerné	Permet d'avoir une vision plus globale du trimestre auquel la molécule est utilisée

Il est nécessaire de connaître l'ensemble des traitements administrés au cours de la grossesse (traitements psychotropes prescrits, traitements somatiques prescrits, traitements pris en automédication) afin d'identifier les interactions médicamenteuses et de pouvoir imputer les effets indésirables éventuels au bon médicament.

FICHE DE SUIVI THERAPEUTIQUE : GROSSESSE ET PSYCHOTROPES

DATE DE PRISE EN CHARGE AU CH :/...../.....

PATIENTE		ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES/OBSTETRICAUX:	
AGE		NOMBRE DE GROSSESSES ANTERIEURES:dontmultiples	
		FCS:.....	
		GEU:.....	
POIDS		IVG:.....	
		IMG (préciser le contexte):.....	
		Mole:.....	
TAILLE		Naissances :	
GROSSESSE EN COURS :		TERRAIN	
Date de début de grossesse:/...../..... ou à défaut date des dernières règles:/...../.....		MOTIF D'HOSPITALISATION	
Grossesse planifiée : OUI NON			
Date du terme :/...../.....			
Assistance médicale à la procréation : OUI NON		DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE	
Si oui préciser :			
DEROULEMENT DE LA GROSSESSE :		ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES	
Diabète gestationnel : OUI NON			
Hypertension artérielle : OUI NON			
Accouchement prématuré : OUI NON			
Retard de croissance : OUI NON			
Malformations : OUI NON		AUTRES PATHOLOGIES	
Autres :			
Lieu de prise en charge :			
TABAC :cigarettes/jour		ANTECEDENTS FAMILIAUX	
ALCOOL :verres/jour		(maladie héréditaire, consanguinité, malformation...):	
TOXICOMANIE :			
Autres (préciser) :			
PROFESSIONNELS DE SANTE			
Psychiatre :		Médecin généraliste :	
Gynécologue/obstétricien :		Pharmacie référente :	

TRAITEMENTS PRIS AU COURS DE LA GROSSESSE :

Quels médicaments psychotropes avez-vous pris ? Quels autres médicaments avez-vous consommés (qu'ils soient prescrits ou pris par automédication) ?

Médicaments	Motifs d'instauration	Posologie	Date d'instauration	Date d'arrêt	Motifs d'arrêt	Cocher la case lorsque le médicament a été utilisé		
						1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES								
AUTRES MÉDICAMENTS (prescrit, automédication, usage local...)								

b. Mise en place de la fiche

Nous avons effectué une demande de stage hospitalo-universitaire au sein du Réseau mère enfant dans le cadre de ma cinquième année de pharmacie filière officine. Avec l'acceptation de l'U.F.R, j'ai ainsi pu être présente cinq demi-journées par semaine dans l'unité sur une période de trois mois. Durant cette période la fiche a été mise en place et utilisée en pratique courante.

Des entretiens individuels avec les patientes enceintes du réseau se sont alors déroulés au sein de l'unité temps plein, lors de consultation, ou dans le cadre des hospitalisations de jour. Ces échanges avec les patientes n'ont pu être possible qu'avec leur consentement préalable ; ainsi, avant de mener un entretien nous leur avons présenté le projet (par une lettre d'information).

Une première partie de la fiche sera remplie durant l'entretien avec la patiente. Par la suite, il sera nécessaire de s'appuyer sur d'autres sources pour compléter le recueil : son dossier médical, l'échange avec les professionnels de santé (notamment les médecins psychiatres de l'unité).

Des mises à jour des données seront nécessaires selon l'évolution de la grossesse. En effet, les posologies et les traitements peuvent être modifiés régulièrement et des complications peuvent apparaître. Ainsi jusqu'à l'accouchement, les informations devront être réactualisées.

C. Résultats

1) Analyse de la fonctionnalité de la fiche

Dix entretiens ont été effectués durant ces trois mois : quatre en hospitalisation, quatre en consultations et deux en hôpital de jour. Toutes les patientes interrogées ont accepté de participer, se sentant concernées par le projet.

a. Modalités de remplissage de la fiche

La fiche a été remplie de manière manuscrite au cours de l'entretien, la durée moyenne étant estimée à dix minutes. Cependant, nous constatons des disparités selon les patientes puisque les rencontres ont pris quelques minutes à plusieurs dizaine de minutes. En effet, selon leur état, leur réponse et leur intérêt pour le sujet n'étaient pas identiques.

Les symptômes caractéristiques des pathologies psychiatriques en étaient ainsi soulignés. Par exemple, les patientes bipolaires en phase maniaque parlaient beaucoup et vite, alors que les parturientes dépressives se montraient moins enthousiastes.

Les informations tirées de la discussion avec la patiente n'étant pas toujours exhaustives, les données ont été complétées par des recherches dans leur dossier médical.

b. Les informations récoltées selon les items

- Informations sur la patiente

Items	Taux de remplissage	Sources utilisés
Nom et prénom	Non utilisés (anonyme)	Non utilisés (anonyme)
Age	10/10	Patientes : 10/10 Dossier médical : 0/10
Taille/Poids	8/10	Patientes : 6/8 Dossier médical : 2/8
Adresse/téléphone/mail	Non utilisés	Non utilisés

La moyenne d'âge étant de 30,5 ans ; il correspond à l'âge moyen de grossesse en France (30 ans). La plus jeune est âgée de 24 ans, et la plus âgée de 36 ans.

Concernant leur poids et taille, il est connu pour la plupart d'entre elles (8/10).

Cependant, un problème se soulève, le poids de la patiente évoluant au cours de la grossesse, une réactualisation est nécessaire. Mais la fiche ne permet pas de tracer ces évolutions.

- Antécédents Gynécologiques /obstétricaux

Items	Taux de remplissage	Sources utilisées
Pour l'ensemble des items	10/10	Patientes : 8/10 Dossier médical : 2/10

Les antécédents gynécologiques/obstétricaux sont ensuite abordés avec les patientes. Pour la moitié d'entre elles, il s'agit de leur première grossesse, pour deux autres leur deuxième grossesse (la première ayant aboutie à une interruption volontaire de grossesse (IVG) pour l'une et à une fausse couche spontanée (FCS) pour la seconde). Dans un autre cas nous retrouvons deux grossesses antérieures dont une multiple avec une IVG et

une naissance. Pour une autre patiente : trois grossesses antérieures dont deux fausses couches spontanées et une naissance. Pour le dernier cas, la patiente a mis en route quatre grossesses antérieures dont une fausse couche spontanée, une grossesse extra-utérine et une IVG.

- Information sur la grossesse en cours

Items	Taux de remplissage	Sources
Dates de début (ou d'aménorrhées) et de fin de grossesse	10/10	Patientes : 10/10
Grossesse planifiée	10/10	Patientes : 10/10
Assistance médicale à la procréation	10/10	Patientes : 10/10
Déroulement de la grossesse : - Les complications	10/10	Patientes : 10/10 Dossier médical : pour vérification
- Lieu de prise en charge des complications	3/5	Patientes: 1/3 Dossier médical : 2/3
Consommation tabac/alcool et toxicomanie	10/10	Patientes : 10/10

Ces informations semblent accessibles aux patientes, qui sont la source principale pour le recueil de cet item.

Concernant la grossesse en cours, la date de début de grossesse (ou date d'aménorrhée) est renseignée, ainsi que la date du terme. Pour celle-ci nous n'avons pas précisé s'il s'agissait de la date théorique ou réelle. En effet l'accouchement pourra être provoqué par exemple, ou être prématuré. Nous y avons associé les questions de grossesse « planifiée ou non » et de recours à l'assistance médicale à la procréation. Aucune grossesse ne fait suite à une assistance médicale à la procréation et seulement deux patientes affirment que leur grossesse était planifiée.

Le déroulement de la grossesse est défini par les différentes complications fréquemment rencontrées au cours de cette période (Une ligne « autre » permet de renseigner les autres événements). Le lieu de prise en charge sera lui aussi précisé. Nous avons pu remarquer qu'après la date de l'entretien d'autres événements peuvent apparaître, il sera donc nécessaire de ré actualiser ces données. Nous avons observés quelques complications au cours de l'étude : un diabète gestationnel, un retard de croissance intra-utérine, un accouchement prématuré, une grossesse gémellaire sur endométriose et une patiente avec des problèmes de coagulation associé à une souffrance foetale.

Aucune patiente n'a révélé boire de l'alcool pendant sa grossesse. Cependant la consommation de tabac est assez fréquente dans ce faible échantillon, associé parfois à du cannabis : quatre patientes affirmant fumer régulièrement du tabac. L'importance de cette consommation varie d'une dizaine de cigarettes par jour (pour deux des quatre) à un paquet voire deux paquets par jour. Un sevrage tabagique pourra leur être proposé.

-Le terrain

Items	Taux de remplissage	Sources
Motif d'hospitalisation	10/10	Patientes : 4/10 Dossier médical : 6/10
Diagnostic psychiatrique	10/10	Patientes : 4/10 Dossier médical : 6/10
Antécédents psychiatriques	9/10	Dossier médical : 9/10
Autres pathologies	3/10	Patientes : 3/3
Antécédents familiaux	10/10	Patientes : 5/10 Dossier médical : 5/10

Cinq des patientes sont (ou étaient déjà) diagnostiquées « bipolaires » ; une est schizo-affective, une schizophrène de type paranoïde, une autre souffre de psychose puerpérale et pour la dernière le diagnostic d'épisode dépressif majeur a été posé. Le mode de prise en charge varie d'une simple consultation (2/10) pour surveillance de la pathologie jusqu'à une hospitalisation complète pour décompensation. La grande majorité des

parturientes de l'étude (9/10) ont des antécédents psychiatriques avec pour la plupart des hospitalisations antérieures (4/9), et/ou des tentatives de suicide (4/9), et au minimum un suivi en consultation (3/9).

Seules trois patientes souffrent de pathologies somatiques. Une a développé un diabète gestationnel, associé à un syndrome de Raynaud et à un asthme d'effort. La seconde a une malformation utérine, une agénésie rénale et souffre d'un syndrome de Lacomme. Enfin, la troisième est asthmatique allergique, a une sténose lombaire et une endométriose.

Les antécédents familiaux sont ensuite abordés. Concernant les pathologies somatiques de la famille, deux patientes ont un de leur parent diabétique ; et un souffrant d'une sclérose en plaque. Les troubles psychiatriques dans leur entourage sont beaucoup plus fréquents en revanche. En effet pour six d'entre elles nous retrouvons des antécédents psychiatriques dans leur famille : tentative de suicide chez un parent du premier degré pour une, trouble bipolaire pour cinq d'entre elles, dépendance à l'alcool ou troubles schizo-affectif.

- Les professionnels de santé impliqués

Items	Taux de remplissage	Sources utilisées
Psychiatre	9/10	Patientes : 9/9
Médecin généraliste	7/10	Patientes : 7/7
Gynécologue/obstétricien	10/10	Patientes : 10/10
Pharmacie de référence	3/10	Patientes : 3/3

La grande majorité des patientes ont déjà un suivi psychiatrique puisque neuf patientes ont indiqué le nom d'un psychiatre (hors RME). Toutes sont suivies par un gynécologue/obstétricien. Seulement sept parturientes ont un médecin généraliste. Pour les pharmacies, il est encore plus rare que la patiente en ait une « attitrée ». En effet, la plupart ne se présente pas toujours à la même officine, seulement trois sur les dix ont une « pharmacie de référence ». Ceci pourrait s'expliquer par l'environnement urbain (officines rapprochées et nombreuses), il est donc assez fréquent que les patients « s'arrêtent » là où ils sont. Cependant dans le cadre d'une pathologie chronique, une pharmacie référente permet d'assurer la continuité de la prise en charge et renforce le lien ville-hôpital.

- Le recueil des traitements

Items	Taux de remplissage	Sources utilisées
Médicaments	10/10	Patientes et dossier médical pour vérification
Motif d'instauration	10/10	Dossier médical /patientes pour l'automédication
Posologie	10/10	Dossier médical/patientes pour l'automédication
Date d'instauration	10/10	Dossier médical/patiente pour l'automédication
Date d'arrêt	10/10	Dossier médical/patiente pour l'automédication
Motif d'arrêt	10/10	Dossier médical/patiente pour l'automédication
Trimestre concerné	10/10	Dossier médical/patiente pour l'automédication

La plupart des patientes sont capables de nous citer leurs médicaments. Cependant une vérification dans le dossier médical sera nécessaire pour compléter les autres informations de cet item (dates/motifs d'instauration et d'arrêt, ainsi que les posologies).

Pour les traitements pris en automédication, nous devons nous fier aux patientes. Les éléments qu'elles nous rapportent ne seront pas toujours complets.

De plus, nous remarquons qu'il est difficile d'être exhaustif. Il est en effet problématique de retrouver l'ensemble des thérapeutiques administrées depuis le début de la grossesse, notamment ceux prescrits avant la prise en charge au RME.

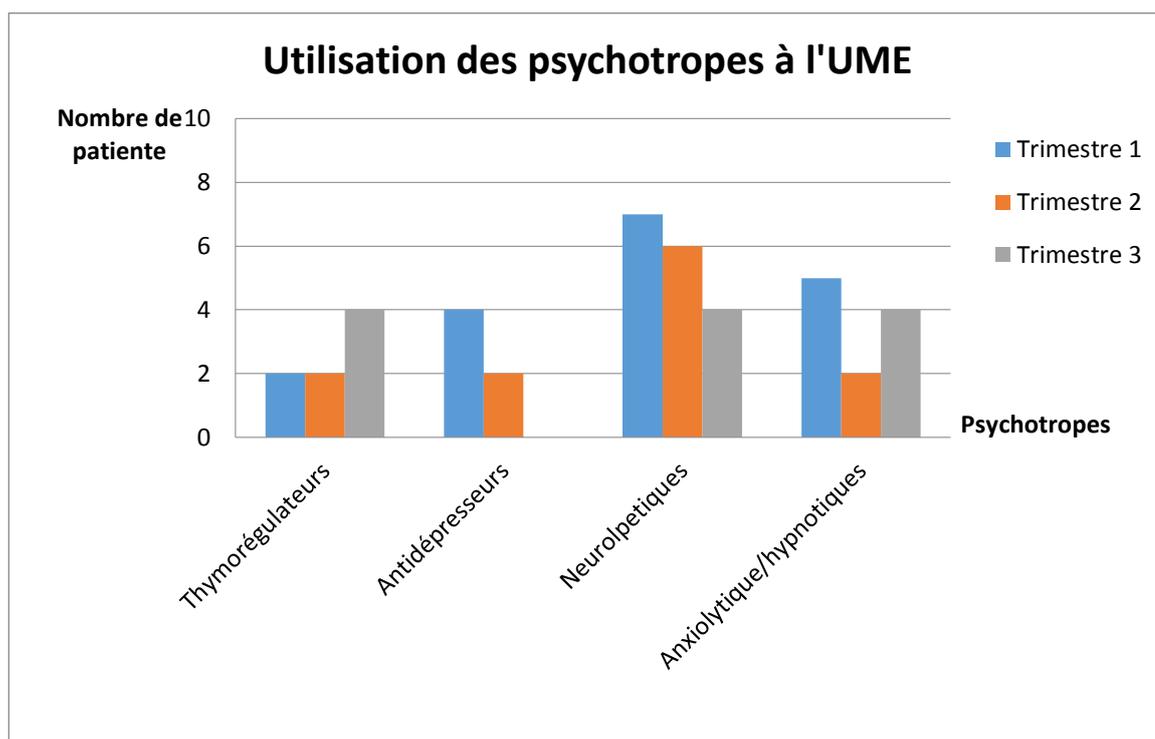
Ce sont principalement les données du dossier médical obtenues après interrogation des autres professionnels de santé qui nous permet d'identifier les médicaments administrés à la patiente depuis le début de grossesse.

Lors de ce recueil nous avons remarqué la difficulté de la mise à jour du tableau concernant les changements posologiques réguliers. Une réflexion à ce sujet sera nécessaire.

2) Quelques données sur les traitements prescrits

A titre indicatif, nous avons souhaité réaliser une « photographie » des traitements reçus par les patientes de la cohorte étudiée. L'échantillon étant faible (n=10), et l'objectif de ce travail n'étant pas une évaluation des pratiques professionnelles portant sur les traitements, les données suivantes sont purement descriptives.

La figure n°5 suivante reprend l'ensemble des traitements retrouvés :



Nous constatons une utilisation des différents psychotropes au cours des trois trimestres de la grossesse (exceptés les antidépresseurs non retrouvés lors du troisième trimestre).

Les thymorégulateurs semblent être d'avantage utilisés au cours du troisième trimestre. Le lithium est la molécule principalement prescrite. Il est à noter l'arrêt de valproates pour deux patientes au cours du premier trimestre, à l'annonce de la grossesse.

Les antidépresseurs sont faiblement utilisés dans cet échantillon. Seules quelques patientes sont traitées par ISRS ou IRSNa avec trois molécules principales : l'escitalopram, la sertraline et la venlafaxine.

Les neuroleptiques sont les molécules les plus prescrites, retrouvées chez sept patientes au premier trimestre, six au second et quatre au dernier. Les antipsychotiques de seconde génération sont plus utilisés que les premières. L'amisulpride est une molécule majoritairement retrouvée dans notre échantillon de patientes.

Enfin, des prescriptions d'anxiolytiques sont retrouvées pour cinq patientes au cours du premier trimestre, deux au cours du second et quatre au troisième. La prescription d'anxiolytique est quasi constante tout au long de la grossesse des patientes. Trois anxiolytiques sont prescrits : il s'agit de benzodiazépine (oxazépam, pazépam et diazépam).

II. Discussion

Les trois mois de stage dans l'unité mère-enfant auront permis de tester la fiche de suivi en pratique courante. Des problèmes ont ainsi pu être soulevés et des améliorations apportées. Nous aborderons ci-dessous les modifications réalisées au niveau de la fiche et nous discuterons dans un second temps du taux de remplissage de certains items.

A. Analyse des points faibles des items et modifications apportées :

Les points modifiés sont les suivants :

- Les dates et parcours de soin :

Ont été rajouté la date d'entrée au RME et le type de prise en charge, ainsi que la date et le lieu d'une prise en charge antérieure au CHCP. Ces informations compléteront la date de l'entretien apportant un meilleur visuel du parcours de soin de la patiente.

- Mises à jour de la fiche :

Nous avons ensuite décidé qu'il serait plus adapté pour certaines informations de renouveler les entretiens, ou de remettre à jour la fiche à des dates déterminées. Ainsi le premier entretien est considéré comme J0, puis les données seront actualisées à J15, à M1 puis tous les mois à partir de M1, et ce jusqu'à l'accouchement (ou l'arrêt de suivi s'il a lieu avant terme). Les données nécessitant une remise à jour fréquente sont le poids et le déroulement de la grossesse (complications et date de l'accouchement s'il est différent de la date théorique). Les informations sur les traitements seraient trop denses si elles étaient recueillies à chaque changement. Il est donc décidé d'actualiser cet item aux dates prévues.

- Date du terme :

Concernant la date du terme nous avons précisé dans la dernière version de la fiche la date « théorique » et la date « réelle » (modifiée si elle diffère de la date théorique).

- Antécédents familiaux :

Pour l'item « antécédents familiaux » nous avons apporté des précisions : d'antécédents « somatiques héréditaires » et « psychiatriques ».

B. Analyse du taux remplissage de la fiche :

Certains items n'ont pas été renseignés de façon exhaustive tels que :

- Poids :

Il n'est pas renseigné pour deux parturientes. Ces dernières n'ont pas su le préciser à la date de l'entretien, et le dossier médical n'a pas permis de compléter cet item.

- Professionnels de santé :

Cet item n'est pas toujours rempli. Généralement les médecins psychiatres sont connus. Une seule patiente n'a pas précisé cette information car il s'agissait de sa première prise en charge psychiatrique. Un suivi gynécologique/obstétrique est présent pour chacune, ce qui est important puisque l'on considère les grossesses de femmes atteintes de troubles

psychiatriques comme à risque. Les pharmacies, quant à elles, ont un taux de remplissage très bas (l'environnement urbain pourrait expliquer ce fait, ainsi que la pathologie).

-Traitements :

Au travers de cet item, nous avons remarqué la difficulté d'établir un historique médicamenteux, surtout concernant les traitements somatiques et les traitements pris en automédication. Il apparaît donc nécessaire d'interroger différentes sources afin d'établir une liste exhaustive et fiable des traitements administrés. Ainsi des échanges avec les divers professionnels de santé (médecin psychiatre, généraliste, infirmière diplômée d'état, pharmacien...), l'accès au dossier pharmaceutique (DP), sont des moyens de recueillir ces informations.

- Temps nécessaire au remplissage de la fiche :

Le temps estimé est de dix minutes en moyenne. La fiche sera remplie dans l'avenir par le psychiatre référent de la patiente, une charge de travail supplémentaire est donc à prévoir. Cependant cette donnée présente un biais, en effet cette fiche ayant été remplie par un étudiant de cinquième année de pharmacie, certains items auraient pu être renseignés de manière plus rapide par le psychiatre sans avoir recours au dossier patient.

Suite à l'analyse de ces différents points, des modifications ont alors été apportés à la fiche.

La nouvelle version de la fiche de suivi thérapeutiques des psychotropes au cours de la grossesse : (page suivante)

FICHE DE SUIVI THERAPEUTIQUE : GROSSESSE ET PSYCHOTROPES

DATE DU JOUR (J0) :/...../.....

DATE DE PRISE EN CHARGE AU CH :/...../.....

TYPE DE PRISE EN CHARGE : CS / HDJ / HTC

DATE DE PRISE EN CHARGE AU RME :/...../.....

PATIENTE												ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES/OBSTETRICAUX:																																																																																					
NOM												NOMBRE DE GROSSESSES ANTERIEURES:..... dontmultiples FCS:..... GEU:..... IVG:..... IMG (préciser le contexte):..... Mole:..... Naissances :.....																																																																																					
Prénom																																																																																																	
AGE																																																																																																	
POIDS	J0	J15	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9																																																																																						
TAILLE																																																																																																	
GROSSESSE EN COURS :												TERRAIN																																																																																					
Date de début de grossesse:/...../..... ou à défaut date des dernières règles:/...../..... Grossesse planifiée : OUI NON Date du terme : / / Assistance médicale à la procréation : OUI NON Si oui préciser :												MOTIF DE PRISE EN CHARGE AU RME																																																																																					
DEROULEMENT DE LA GROSSESSE :												DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE																																																																																					
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">J0</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">J15</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">M1</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">M2</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">M3</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">M4</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">M5</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">M6</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">M7</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">M8</td> <td style="width: 2.5%; border: 1px solid black;">M9</td> </tr> <tr> <td>Diabète gestationnel</td> <td style="border: 1px solid black;"></td><td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Hypertension artérielle</td> <td style="border: 1px solid black;"></td><td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Accouchement prématuré</td> <td style="border: 1px solid black;"></td><td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Retard de croissance</td> <td style="border: 1px solid black;"></td><td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Malformations</td> <td style="border: 1px solid black;"></td><td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Autres :</td> <td style="border: 1px solid black;"></td><td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> </table>													J0	J15	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	Diabète gestationnel												Hypertension artérielle												Accouchement prématuré												Retard de croissance												Malformations												Autres :												ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES	
	J0	J15	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9																																																																																						
Diabète gestationnel																																																																																																	
Hypertension artérielle																																																																																																	
Accouchement prématuré																																																																																																	
Retard de croissance																																																																																																	
Malformations																																																																																																	
Autres :																																																																																																	
Lieux de prise en charge :												AUTRES PATHOLOGIES																																																																																					
TABAC :cigarettes/jour ALCOOL :verres/jour TOXICOMANIE : Autres (préciser) :												ANTECEDENTS FAMILIAUX (psychiatrique, maladie héréditaire, consanguinité, malformation...):																																																																																					
PROFESSIONNELS DE SANTE																																																																																																	
Psychiatre :							Médecin généraliste :																																																																																										
Gynécologue/obstétricien :							Pharmacie référente :																																																																																										

Comparaison fiche version 1 et version 2

VERSION 1

VERSION 2

FICHE DE SUIVI THERAPEUTIQUE : GROSSESSE ET PSYCHOTROPES

DATE DE PRISE EN CHARGE AU CH :/...../.....

PATIENTE		ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES/OBSTETRICAUX:
AGE		NOMBRE DE GROSSESSES ANTERIEURES : dont multiples FCS: GEU:
POIDS		IVG: IMG (préciser le contexte): Mole: Naissances:
TAILLE		
GROSSESSE EN COURS:		
TERRAIN		
Date de début de grossesse:/...../..... ou à défaut date des dernières règles:/...../.....	MOTIF D'HOSPITALISATION	
Grossesse planifiée: OUI NON	DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE	
Date du terme:/...../.....		
Assistance médicale à la procréation: OUI NON		
Si oui préciser:		
DEROULEMENT DE LA GROSSESSE:		
Diabète gestationnel: OUI NON	ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES	
Hypertension artérielle: OUI NON		
Accouchement prématuré: OUI NON		
Retard de croissance: OUI NON	AUTRES PATHOLOGIES	
Malformations: OUI NON		
Autres:		
Lieu de prise en charge:		
TABAC:cigarettes/jour	ANTECEDENTS FAMILIAUX	
ALCOOL:verres/jour	(maladie héréditaire, consanguinité, malformation...):	
TOXICOMANIE:		
Autres (préciser):		
PROFESSIONNELS DE SANTE		
Psychiatre:	Médecin généraliste:	
Gynécologue/obstétricien:	Pharmacie référente:	



Changements apportés

FICHE DE SUIVI THERAPEUTIQUE : GROSSESSE ET PSYCHOTROPES

DATE DU JOUR (J0):/...../.....

DATE DE PRISE EN CHARGE AU CH :/...../.....

TYPE DE PRISE EN CHARGE: CS / HDU / HTIC

DATE DE PRISE EN CHARGE AU RME :/...../.....

PATIENTE		ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES/OBSTETRICAUX:
NOM Prénom		NOMBRE DE GROSSESSES ANTERIEURES : dont multiples FCS: GEU:
AGE		IVG: IMG (préciser le contexte): Mole: Naissances:
POIDS	J0 J15 M1 M2 M3 M4 M5 M6 M7 M8	
TAILLE		
GROSSESSE EN COURS:		
TERRAIN		
Date de début de grossesse:/...../..... ou à défaut date des dernières règles:/...../.....	MOTIF DE PRISE EN CHARGE AU RME	
Grossesse planifiée: OUI NON	DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE	
Date du terme théorique:/...../..... ou réel:/...../.....		
Assistance médicale à la procréation: OUI NON		
Si oui préciser:		
DEROULEMENT DE LA GROSSESSE:		
J0 J15 M1 M2 M3 M4 M5 M6 M7 M8	ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES	
Diabète gestationnel		
Hypertension artérielle		
Accouchement prématuré		
Retard de croissance	AUTRES PATHOLOGIES	
Malformations		
Autres:		
Lieu de prise en charge:		
TABAC:cigarettes/jour	ANTECEDENTS FAMILIAUX	
ALCOOL:verres/jour	(psychiatrique, maladie héréditaire, consanguinité, malformation...):	
TOXICOMANIE:		
Autres (préciser):		
PROFESSIONNELS DE SANTE		
Psychiatre:	Médecin généraliste:	
Gynécologue/obstétricien:	Pharmacie référente:	

III- Perspectives

Le projet devrait désormais se poursuivre. De nouvelles rencontres prévues entre les différentes structures concernées permettront de concrétiser ce travail en finalisant certains points.

Les fiches de recueil doivent être nominatives pour un suivi optimal. Ainsi, une déclaration à la CNIL et au CCTIRS devra être effectuée. Sans l'autorisation de ces organismes, l'identité des patientes ne pourra être renseignée et les fiches ne seront pas utilisables pour le suivi en pharmacovigilance.

Ensuite, une optimisation du temps est recherchée. Afin de limiter la charge de travail supplémentaire, une extraction informatique des données assurerait un gain de temps. Une version informatique de la fiche est donc en réflexion pour remplacer la version papier.

Il faudra aussi préciser les modalités du circuit de la fiche entre les trois structures. Les médecins du RME qui rempliront ce recueil de données devront par la suite le faire parvenir à la pharmacovigilance. Pour cela, la PUI devrait se charger de transférer les fiches de suivi de façon hebdomadaire. Le support de ce transfert reste à déterminer. De plus, la fréquence des envois à la pharmacovigilance pour une même fiche est à préciser.

Une fois la fiche transmise au CRPV, une analyse du déroulement de la grossesse sous psychotropes pourra être effectuée. L'ensemble des informations obtenues formeront une base de données. Toutes anomalies ou complications entourant ces gestations seront étudiées, et un lien avec les psychotropes sera recherché. Par la suite, la pharmacovigilance pourra rester en contact avec les patientes afin de connaître le devenir à long terme des enfants exposés in utéro à ces molécules.

CONCLUSION

Les femmes atteintes de troubles psychiatriques durant leur grossesse nécessitent une prise en charge adaptée tant sur le plan psychothérapeutique que médicamenteux. En effet, pour protéger la dyade mère-enfant des conséquences que pourrait avoir la pathologie sur le bon déroulement de la maternité, la prise de psychotropes semble inévitable dans de nombreux cas. Les effets de quelques molécules sur la grossesse sont aujourd'hui connus, ainsi certains médicaments seront éliminés du traitement selon les phases du développement embryo-fœtal considérées. Cependant l'arsenal thérapeutique des troubles psychiatriques s'étend, et de nouvelles molécules apparaissent comme satisfaisantes pour stabiliser les patients. Seulement, nous n'avons pas encore assez de recul concernant leur impact sur le développement de l'embryon et du fœtus, et sur l'enfant à long terme. Ainsi, les recommandations s'accordent souvent à déconseiller ces médicaments, ou ne se prononcent pas sur leur utilisation chez la parturiente.

Les connaissances sur les psychotropes et la grossesse doivent s'enrichir pour connaître la prise en charge optimale de ces patientes. Les données manquantes ne pourront être obtenues qu'après l'observation clinique de parturientes concernées. De plus en plus de publications médicales rapportent des cas de grossesse sous psychotrope, et permettent d'avoir un aperçu des effets éventuels sur la dyade. L'idée d'une fiche de suivi thérapeutique des psychotropes au cours de la grossesse est donc un projet intéressant pour compléter les informations sur ces médicaments. Nous avons pu commencer à mettre en place ce travail au sein du réseau mère enfant, en le testant dans un premier temps de façon anonyme. Nous avons ainsi amélioré le système de recueil avant de rendre son utilisation systématique.

Désormais, le projet pourra se poursuivre et être mené à bien par une collaboration pluri professionnelle. Ainsi, les données et connaissances sur l'utilisation des psychotropes pendant la grossesse devraient s'étayer, et faciliter par la suite la prise en charge médicamenteuse particulière de ces patientes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Lurson S. et al. - Prise en charge du trouble bipolaire pendant la grossesse- *LOUVAIN MEDICAL*-125 (8)- 2006 : pp. 299-310
- 2 Darves Borno JM et al.- Psychiatrie et grossesse : la mère et l'enfant- *Gynécologie Obstétrique Psychiatrie- Encyclopédie Médico Chirurgicale* : pp. 1-7
- 3 Elefante E., Bavoux F., Vauzelle-Gardier C. et al.- Psychotropes et grossesse- *Journal Gynecologie Obstétrique Biologie Reproduction*- 29 (1)- 2000 : pp. 45-50
- 4 Gressier F., Corruble E.- Psychotropes et grossesse- *La Revue du praticien médecine générale*-Tome 5, N°864- Juin 2011 : pp. 500-502
- 5 Bavoux F., Elefante E., Rey E. et al.- Grossesse et Médicaments- *Médecine Thérapeutique*- 7 (1)- Février 2001: pp. 69–81.
- 6 Loichot C et Grima M- Médicaments et grossesse- chapitre 11- 2005-2006
Disponible à l'adresse : <http://udsmmed.u-strasbg.fr> - consulté en juillet 2013
- 7 Kabore, L. - Etude du risque de toxicité lié aux prescriptions médicamenteuses chez les femmes enceinte- 2007
Disponible à l'adresse : <http://www.memoireonline.com> - consulté en juillet 2013
- 8 Lacroix I.- Pharmacovigilance chez la femme enceinte: aspects maternel et néonatal (exemple des substances psychoactive)- thèse d'exercice- sous la direction de Christine Damase-Michel et J.L Montastrue - 12 juin 2009
- 9 Koren, G. - Pharmacokinetics in pregnancy: clinical significance- *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology* -18 (3) -2011: pp. 523–527.
- 10 Harden, C. L. - Pregnancy effects on lamotrigine levels- *Epilepsy currents* - 2 (6) - Novembre 2002: p.183
- 11 Coen Van Hasselt J. G, Andrew M. A., Hebert M.F, et al. - The status of pharmacometrics in pregnancy: highlights from the 3rd american conference on pharmacometrics- *British journal of clinical pharmacology* – 74 (6) – 2012: pp. 932–39.
- 12 Jacqz-Aigrain E. - Transfert placentaire des médicaments et risques fœtaux- *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* – 1 (4) - Septembre 1998 : pp. 372–77
- 13 Larsen W.J., Embryologie humaine- Edition De Boeck -3-2011
- 14 Mitchell Barry, Ram Shama - Embryology- Edition Elsevier- 2005

- 15 Dudek Ronald W.- Embryologie- Réussir le PCEM1- Edition Pradel -2002
- 16 www.fda.gov
- 17 Dictionnaire VIDAL
- 18 Horton S., Tuerk A., Cook D. et al.- Maximum recommended dosage of lithium for pregnant women based on a PBPK model for lithium absorption- *Advances in bioinformatics* - 2012
- 19 Chazaud Clémence- Prescription des psychotropes pendant la grossesse : les recommandations et revue de la littérature, risques tératogènes, conséquences obstétricales, néonatales, neurodéveloppementales- sous la direction d'Anne-laure Sutter Dallay- thèse d'exercice : Université de Bordeaux- 2012
- 20 AFFSAPS- Livret médicaments et grossesse psychiatrie- Version n° 4- novembre 2007
- 21 Bavoux F.- Entretiens de Bichat- 28 septembre 2011- disponible à l'adresse : medscape.fr- consulté le 12 Juillet 2013
- 22 www.lecrat.org
- 23 Newport D. Jeffrey, Adele C. Viguera, Beach A.J., et al. - Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy- *American journal of psychiatry* - 162 (11)- Novembre 2005 : pp. 2162–2170
- 24 Yacobi S., et Ornoy A. - Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review - *The Israel journal of psychiatry and related sciences* - 45 (2) – 2008: pp. 95–106
- 25 Sutter Dallay, Dallay- Prise en charge du trouble bipolaire chez la femme enceinte en âge de procréer- *L'information psychiatrique*- 2008
- 26 Nicolai J., Vles S.H, et Aldenkamp A.P. - Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a critical review directed at structural study-bias- *Journal of the neurological sciences*- 271 (1,2) - Août 2008: pp. 1–14
- 27 Cummings C., Stewart M., Stevenson M., et al. -Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine- *Archives of disease in childhood* – 96 (7) – Juillet 2011: pp. 643–647
- 28 Meador K. J., et Loring D. W. - Risks of in utero exposure to valproate- *JAMA : The Journal of the American Medical Association* - 309 (16) - Avril 2013: pp. 1730–1731
- 29 Pennell P.B., Klein A.M., Browning N., et al.- Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes- *Epilepsy and Behavior* - 24 (4)- Août 2012: pp. 449–456

- 30 Jentink J., Loane M.A., Dolk H., et al. - Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations- *The new England journal of medicine* - 362 (23) - Juin 2010: pp. 2185–2193
- 31 Kluger B.M., et Meador K.J.-Teratogenicity of antiepileptic medications- *Seminars in neurology*- 28 (3)- Juillet 2008: pp. 328–35
- 32 Meador K. J., Baker G.A., Finnell R.H., - In Utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations - *Neurology* – 67 (3)- Août 2006: pp. 407–412
- 33 Koren G., Nava-Ocampo A.A., Moretti M.E., et al. - Major malformations with valproic acid- *Canadian family physician* - 52- Avril 2006: pp. 441–447
- 34 Morrow J.A., Russell E., Guthrie L., et al. - Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register- *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* -77 (2) - Février 2006: pp. 193–198
- 35 Campbell E., Devenney E., Morrow J., et al. - Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero- *Epilepsia* - 54 (1)- Janvier 2013: pp. 165–171
- 36 Mawhinney, E., Campbell J., Craig J., et al. - Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important?- *Seizure: european journal of epilepsy* - 21 (3)- Avril 2012: pp. 215–218
- 37 Duncan S. - Teratogenesis of sodium valproate- *Current opinion in neurology* - 20 (2)- Avril 2007: pp. 175–180
- 38 Stodgell C., Ingram J., O’Bara M., et al. - Induction of the homeotic gene Hoxa1 through valproic acid’s teratogenic mechanism of action- *Neurotoxicology and Teratology* - 28 (5)- Octobre 2006: pp. 617–624
- 39 Jentink J., Bakker M.K., Nijenhuis C., et al. - Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid?- *Pharmacoepidemiology and drug safety* - 19 (8)- Août 2010: pp. 803–807
- 40 Nadebaum C., Anderson V., Vajda F., et al.- The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy- *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* - 17 (1)- Janvier 2011:pp. 133–142
- 41 Meador K.J., Baker G.A., Browning N., et al. - Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study- *Lancet Neurology* - 12 (3) - Mars 2013: pp. 244–52

- 42 Meador K.J., Baker G.A., Browning N., et al. - Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years- *Neurology* – 78 (16) - Avril 2012: pp. 1207–1214
- 43 Cohen M.J., Meador K.J., Browning N., et al. - Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioral functioning at age 3 years- *Epilepsy and Behavior*- 22 (2)- Octobre 2011: pp. 240–246
- 44 Frisch C., Hüscher K., Angenstein F., et al. – Dose dependent memory effects and cerebral volume changes after in utero exposure to valproate in the rat- *Epilepsia* - 50 (6) - 2009: pp. 1432–1441
- 45 Cohen M.J., Meador K.J., Browning N., et al. - Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral Functioning at age 6 years- *Epilepsy and Behavior*- Septembre 2013
- 46 Eriksson K., Viinikainen K., Mönkkönen A., et al. - Children exposed to valproate in utero, population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development- *Epilepsy research* - 65 (3) - Juillet 2005:pp. 189–200
- 47 Bravo A., Hernandez D., Martinez-Villarreal L., et al.- Severe consequences of carbamazepine exposure in utero- *BMJ case reports*- 2011
- 48 Jentink J., Dolk H., Loane M.A., et al.- Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study- *BMJ (Clinical Research Ed.)*- 341- 2010
- 49 Holmes L.B., Coull B.A., Dorfman J., et al. - The correlation of deficits in IQ with midface and digit hypoplasia in children exposed in utero to anticonvulsant drugs- *The journal of pediatrics* - 146 (1)- Janvier 2005: pp. 118–122
- 50 Wide K., Winbladh B., et Källén B.- Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study- *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992) -93 (2)- Février 2004: pp.174–176
- 51 Rayburn W.F., Gonzalez C.L., Parker K.M., et al.- Chronic prenatal exposure to carbamazepine and behavior effects on mice offspring- *American journal of obstetrics and gynecology* – 190 (2)- Février 2004: pp. 517–521
- 52 Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hiilesmaa V., et al.- Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine- *Neurology* -62 (1)- Janvier 2004: pp. 28–32
- 53 <http://ansm.sante.fr>

- 54 Sabers A. et Tomson T. - Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation- *Current opinion in neurology* - 22 (2) - Avril 2009: pp. 157–161
- 55 Cunnington M.C., Weil J.G., Messenheimer J.A. et al.- Final results from 18 years of the international lamotrigine pregnancy registry- *Neurology* – 76 (21)- Mai 2011: pp. 1817–1823
- 56 Vajda F.J.E., Graham J.E., Hitchcock A.A., et al. - Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian pregnancy register- *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association* - 19 (9)- Novembre 2010: pp. 558–561
- 57 Holmes L.B. et Hernandez-Diaz S. - Newer anticonvulsivants: lamotrigine, topiramate, and gabapentine, clinical and molecular teratology- part. A- Août 2012
- 58 Sarit S., Koren G., and Nulman.I- Teratogenicity of lamotrigine- *Canadian Family Physician*- 53 (6)- Juin 2007: 1007–1009
- 59 Site du ministère de la santé canadien - <http://www.hc-sc.gc.ca> - consulté en août 2013
- 60 Hunt S., Craig J. et Morrow J. - Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy - *Neurology* – 72 (12)- Mars 2009: pp. 1108–1109
- 61 Dolk. H. Jentink J., Loane M. et al. - Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? - *Neurology* - 71 (10) - Septembre 2008: pp. 714–722
- 62 Cunnington, M., Ferber S., Quartey G. et al. - Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study - *Epilepsia* - 48 (6)- 2007: pp. 1207–1210
- 63 Newport D.J., Stowe Z., Viguera A.C., et al. - Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy- *Bipolar disorders* - 10 (3) - Mai 2008: pp. 432–436
- 64 Cummings C, Stewart M., Stevenson M., et al. - Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine- *Archives of disease in childhood* - 96 (7)- Juillet 2011: 643–647
- 65 Manent J-B., Jorquera I., Franco V., et al. - Antiepileptic drugs and brain maturation: fetal exposure to lamotrigine generates cortical malformations in rats- *Epilepsy Research* - 78 (2–3)- Février 2008: 131–139
- 66 Man S.L., Petersen I., Thompson M., et al. - Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK population based study- *PloS One* -7 (12)- 2012: pp 523-539

- 67 Palmsten K., Setoguchi S., Margulis A.V., et al. - Elevated risk of preeclampsia in pregnant women with depression: depression or antidepressants? - *American journal of epidemiology* - 175 (10)- Mai 2012: 988–997
- 68 Palmsten K., Hernández-Díaz S., Huybrechts K.F., et al. - Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the united states- *BMJ : British Medical Journal* - 347- Août 2013
- 69 Vasilakis-Scaramozza C., Aschengrau A., Cabral H., et al. - Antidepressant use during early pregnancy and the risk of congenital anomalies- *Pharmacotherapy* - 33 (7)- Juillet 2013: pp. 693–700
- 70 Grigoriadis S., VonderPorten E.H., Mamisashvili L., et al. - The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation- *The journal of clinical psychiatry* - 74 (4) -Avril 2013: pp. 309–320
- 71 Steiner M. - Prenatal exposure to antidepressants: How safe are they? - *American journal of psychiatry* 169- no. 11- Novembre 2012: pp. 1130–1132
- 72 Jensen H.M., Gron R., Lidegaard O., et al. - Maternal depression, antidepressant use in pregnancy and apgar scores in infants -*The british journal of psychiatry: The journal of mental science* - 202 (5) - Mai 2013: pp. 347–351
- 73 Laugesen K., Olsen M.S., Andersen A.B., et al.- In utero exposure to antidepressant drugs and risk of attention deficit hyperactivity disorder: A nationwide danish cohort study-*BMJ Open* - 3 (9)- Septembre 2013
- 74 Pedersen L.H., Henriksen T.B., Bech B.H., et al.- Prenatal antidepressant exposure and behavioral problems in early childhood – a cohort study- *Acta psychiatrica scandinavica* – 127 (2)- 2013: pp. 126–135
- 75 Antidépresseurs IRS: effets sur le fœtus et à long terme- *La revue Prescrire*- 33 (358)- Août 2013 : pp. 574-576
- 76 De Vera M.A., et Berard A. -Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy induced hypertension- *British Journal of Clinical Pharmacology* - 74 (2) - Août 2012: pp. 362–369
- 77 Bons J.et GSK- Courrier d’information des modifications des RCP du DEROXAT®- disponible aux adresses : ansm.sante.fr et ctr.gsk.co.uk – consulté le 30 juillet 2013
- 78 Koren G., et Nordeng H.M.E. - Selective serotonin reuptake inhibitors and malformations: case closed?- *Seminars in fetal and neonatal medicine* - 18 (1)- Février 2013: pp. 19–22

- 79 Sadler T.W. - Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and heart defects: potential mechanisms for the observed associations - *Reproductive toxicology* – 32 (4) - Décembre 2011: pp. 484–489
- 80 Smith M.V., Sung A., Shah B., et al. - Assessment of infants born at term and in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors - *Early human development* – 89 (2) - Février 2013: pp. 81–86
- 81 Casper R.C, Gilles A.A., Fleisher B.E., et al. - Length of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: effects on neonatal adaptation and psychomotor development - *Psychopharmacology* - 217 (2) - Septembre 2011: pp. 211–219
- 82 Austin M.P., Karatas J.C., Mishra P., et al. - Infant neurodevelopment following in utero exposure to antidepressant medication- *Acta Paediatrica* – 102 (11)- Novembre 2013: pp. 1054–1059
- 83 Oberlander T.F.- Fetal serotonin signaling: setting pathways for early childhood development and behavior- *Journal of adolescent health* -51 (2)- Août 2012: pp. 9–16
- 84 Croen L.A., Grether J.K., Yoshida C.K., et al. - Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders- *Archives of general psychiatry* - 68 (11) - Novembre 2011: pp. 1104–1112
- 85 Einarson A., Choi J., Koren G., et al.- Outcomes of infants exposed to multiple antidepressants during pregnancy: results of a cohort study- *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology* - 18 (2) - 2011: pp. 390–396
- 86 Hoog S.L. - Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings - *International journal of medical sciences* -10 (4) - 2013: pp. 413–419
- 87 Polen K.N.D., Rasmussen S.A., Riehle-Colarusso T., et al. - Association between reported venlafaxine use in early pregnancy and birth defects, national birth defects prevention study, 1997–2007- *Birth defects research Part A: Clinical and Molecular Teratology* – 97 (1) - 2013: pp. 28–35
- 88 Sokover N., Merlob P., Klinger G. - Neonatal recurrent prolonged hypothermia associated with maternal mirtazapine treatment during pregnancy - *The Canadian journal of clinical pharmacology* - 15 (2)- 2008: pp. 188-190
- 89 Takeshi T., - Antidepressant treatment and relapse of depression during pregnancy- *JAMA* – 296 (2) – Juillet 2006:pp. 165–170
- 90 Franck N., Thibaut F. - Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques - *EMC-Psychiatrie*- 2 - 2005 : pp. 282-299

- 91 Robinson G.E. - Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum - *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology* – 19 (3) - 2012: pp. 380–386
- 92 Yaeger M.D., Smith M.D.H., Altshuler M.D. - Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum - *American journal of psychiatry* - 163 (12) – Décembre 2006: pp. 2064–2070
- 93 Yeshayahu, Y., - The use of olanzapine in pregnancy and congenital cardiac and musculoskeletal abnormalities- *The american journal of psychiatry* - 164 (11)- Novembre 2007 : pp. 1759–1760
- 94 Coppola D., Russo L.J., Kwartá R., et al. - Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes- *Drug safety: An international journal of medical toxicology and drug experience* – 30 (3)- 2007: pp. 247–264
- 95 Grover S., et Madan R. - Successful use of quetiapine in two successive pregnancies - *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* – 24 (1)- Janvier 2012: p. 38
- 96 Raha S., Taylor V.H., et Holloway A.C. - Effect of atypical antipsychotics on fetal growth: is the placenta involved?- *Journal of pregnancy*- 2012
- 97 Gentile, S. - Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review - *Schizophrenia Bulletin* -36 (3)- Mai 2010: pp. 518–544
- 98 Newham J.J., Thomas S.H., MacRitchie K., et al. - Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study - *The british journal of psychiatry* - 192 (5)- Mai 2008: pp. 333–337
- 99 Johnson K.C., LaPrairie J.L., Brennan P.A., et al.- Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy- *Archives of general psychiatry* – 69 (8)- Août 2012: pp. 787–794
- 100 Wikner B., Stiller C.O., Bergman U., et al., - Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations - *Pharmacoepidemiology and drug safety* - 16 (11)- Novembre 2007: pp. 1203–1210
- 101 Bellantuono C., Tofani S., Di Sciascio G., et al. - Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview - *General hospital psychiatry* - 35 (1) - Février 2013: pp. 3–8
- 102 Wikner B.N., and Källén B. - Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans?- *Journal of clinical psychopharmacology* – 31 (3)- Juin 2011: pp. 356–359

- 103 Gidai J., Acs N., Bánhidly F., et al. - An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy - *Toxicology and industrial health* - 24 (1-2)- Mars 2008: pp. 53-60
- 104 Enato E., Moretti M., et Koren G. - The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis - *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* - 33 (1)- Janvier 2011 : pp. 46-48
- 105 Picard N., Guénin S., Perrin Y., Hilaire G., et al. - Prenatal diazepam exposure alters respiratory control system and GABAA and adenosine receptor gene expression in newborn rats - *Pediatric research* - 64 (1) - Juillet 2008: pp. 44-49
- 106 Bonnot O., Vollset S.E., Godet P.F., et al. - Exposition in utero au lorazépam et atrésie anale : signal épidémiologique- *L'Encéphale* - 29 (6) - Novembre 2013: pp. 553-559
- 107 Gilboa S.M., Strickland M.J., Olshan A.F., et al. - Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations - *Birth defects research* - 85 (2)- 2009: pp. 137-150
- 108 Swortfiguer D., Cissoko H., Giraudeau B., et al., - Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse - *Archives de pédiatrie* -12(9) - 2005 : pp. 1327-1331
- 109 Serreau R., Komiha M., Blanc F. et al. - Neonatal seizures associated with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy- *Reproductive toxicology* - 20 (4)- 2005: pp. 573-574
- 110 Christensen H.D., Gonzalez C.L., et Rayburn W.F. - Effects from prenatal exposure to alprazolam on the social behavior of mice offspring- *American journal of obstetrics and gynecology* - 189 (5) - Novembre 2003: pp. 1452-1457
- 111 Chauvenet M., et al. - Méthodologie de l'évaluation des médicaments chez la femme enceinte - *Thérapie* - 58 (3) - Mai-Juin 2003 : pp. 247-252
- 112 Jonville-Béra A.P., et Vial T. - Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque - *Edition Elsevier Masson* - 2012 : pp. 3-14
- 113 Nezelof S., et Mathioly L. - L'hospitalisation conjointe mère-bébé- *Enfances et Psy* - 37 (4)- Novembre 2007: pp. 81-89
- 114 Sutter-Dallay A.L. - Les unités mère-enfant en psychiatrie périnatale - *Le journal des psychologues* - 261 (8)- Août 2008: pp. 22-25
- 115 Durand B. - Les unités d'hospitalisation conjointe mère-enfant en France : des structures expérimentales ?- *Edition Eres* - Janvier 2001 :pp. 169-177

116 Poinso F., Gay M.P., Nine M.C., et al. - Care in a mother-baby psychiatric unit: analysis of separation at discharge- Archives of women's mental health – 5 (2)- Octobre 2002: pp. 49–58

117 Ansm.sante.fr

118 legifrance.gouv.fr (consulté le 23 juin 2014)

ABBREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française (ancienne ANSM)
AFTN : Anomalie de Fermeture du Tube Neural
ANSM : Agence Nationale de Santé et du Médicament (anciennement AFFSAPS)
CHCP : Centre Hospitalier de Charles Perrens
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CRAT : Centre de Renseignement des Agents Tératogène
CRPB : Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux
DA: Dalton
DP: Dossier Pharmaceutique
ECG: Electrocardiogramme
EEG: Electroencéphalogramme
EMA: Agence Européenne du Médicament
EUROCAT: European surveillance of congenital anomalies
FDA: Food and Drug Administration
GSK : laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline
HAD : hospitalisation à domicile
HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope
HLP : Hormone lactogène Placentaire
HTA : Hypertension artérielle
IM : intra musculaire
IMAO : Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase
IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
IRSS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IV : intra vasculaire
LP : Libération prolongée
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PMI : protection Maternelle et Infantile
TISF : Technicien de l'Intervention Sociale et Familiale

UME : Unité mère enfant

pO₂ : pression en oxygène

QI : Quotient Intellectuel

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RME : réseau mère enfant

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : La répartition des compartiments hydriques chez la femme enceinte et non enceinte (page 16)

Figure n°2 : La circulation foeto-placentaire (page 21)

Figure n°3 : Calendrier du risque tératogène (page29)

Figure n°4 : Chronologie des démarches de la mise en place du projet (page109)

Figure n°5 : Utilisation des psychotropes à l'UME (page141)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

