



HAL
open science

Retentissement obstétrical et néonatal des troubles bipolaires ou dépressifs pendant la grossesse

Asma Mahmood

► **To cite this version:**

Asma Mahmood. Retentissement obstétrical et néonatal des troubles bipolaires ou dépressifs pendant la grossesse. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01753893

HAL Id: dumas-01753893

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01753893>

Submitted on 29 Mar 2018

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 180

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Retentissement obstétrical et néonatal des troubles
bipolaires ou dépressifs pendant la grossesse

Présentée et soutenue publiquement
le 4 octobre 2017

Par

Asma MAHMOOD

Née le 4 mars 1988 au Chesnay (78)

Dirigée par M. Le Professeur Vassilis Tsatsaris, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jacques Lepercq, PU-PH Président

M. Le Professeur Dominique Luton, PU-PH

M. Le Professeur Laurent Mandelbrot, PU-PH

Mme Le Docteur Marie-Noëlle Vacheron, PH

Mme Le Docteur Sophie Parat, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Sommaire

I.	<u>INTRODUCTION</u>	5
A.	DEFINITIONS DES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES CHRONIQUES	5
1.	TROUBLE DEPRESSIF CHRONIQUE: DEFINITION.....	5
2.	TROUBLE DEPRESSIF PENDANT LA GROSSESSE	8
3.	TROUBLE BIPOLAIRE : DEFINITION	9
B.	PSYCHOTROPES : CLASSIFICATION ET GENERALITES	12
1.	ANTIDEPRESSEURS	12
2.	ANXIOLYTIQUES	15
3.	NEUROLEPTIQUES (ANTIPSYCHOTIQUES)	16
4.	THYMOREGULATEURS	19
5.	HYPNOTIQUES	22
C.	PSYCHOTROPES ET GROSSESSES	22
1.	GENERALITES ET RECOMMANDATIONS	22
2.	PHYSIOLOGIE ET GROSSESSE	23
3.	ANTIDEPRESSEURS	25
4.	NEUROLEPTIQUES	30
5.	THYMOREGULATEURS	31
D.	INTRODUCTION DE L'ETUDE	36
II.	<u>MATERIELS ET METHODES</u>	40
III.	<u>RESULTATS</u>	44
IV.	<u>DISCUSSION</u>	59
V.	<u>CONCLUSION</u>	78
VI.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	80
VII.	<u>ANNEXES</u>	90
	ANNEXE 1 : GRILLE DE RECUEIL	90
	ANNEXE 2 : CARACTERISTIQUES PSYCHIATRIQUES MATERNELLES : DETAILS DE LA DISTRIBUTION DES TRAITEMENTS PSYCHOTROPES	91
VIII.	<u>RESUME</u>	92

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury de thèse, à mes Maîtres qui sont pour moi des exemples.

Je tiens tout d'abord à remercier le directeur de cette thèse, Monsieur le Professeur TSATSARIS Vassilis, pour m'avoir fait confiance, pour m'avoir guidé et encouragé. Merci de m'avoir encadré tout au long de l'écriture de ma thèse. Merci pour votre disponibilité, la justesse de vos corrections, vos précieux conseils et votre grande bienveillance. J'aspire à pouvoir continuer à me former à vos côtés.

A Monsieur le Professeur LEPERCQ Jacques, vous me faites l'honneur de présider et de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. J'ai grandi grâce votre expérience obstétricale, votre accessibilité et votre bonne humeur, et je suis de ce fait très honorée de vous savoir président de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur M. Le Professeur MANDELBROT Laurent, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Vos qualités professionnelles, et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre.

A Monsieur Le Professeur LUTON Dominique, merci d'avoir accepté de juger mon travail et de me faire profiter de votre expertise.

A Madame le Docteur PARAT Sophie, merci de participer à mon jury de thèse. Votre expérience au sein de la néonatalogie à Port-Royal, a rendu indispensable votre présence au sein de mon jury de thèse.

A Madame Le Docteur VACHERON Marie-Noëlle PH, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Votre expertise de la pathologie psychiatrique, a rendu indispensable votre présence au sein de mon jury de thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes

réflexions et ont accepté de répondre à mes questions durant mes recherches, notamment le Dr BAVOUX Françoise, le Dr SANA Malika.

A mes parents, pour leur confiance inébranlable, leur soutien indéfectible, leur amour permanent et sans faille. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fière. Merci d'avoir toujours été présents, dans les moments de doutes comme dans les moments de bonheur, je vous dois tout. Merci pour votre soutien dans les moments difficiles et d'avoir toujours trouvé les mots justes pour me reconforter.

A mon Youssef, amour de ma vie. Ta présence est absolue à mon bonheur. Merci pour ton soutien sans faille et tes encouragements et le réconfort que tu me procures. Ta présence à mes côtés a été source de tranquillité, de force et de courage. Ta présence m'apaise.

A mon frère et ma sœur, pour leur toute confiance en moi, leur amour et leur protection. Merci de m'avoir supporté pendant ces longues études et d'avoir maintenu un environnement serein afin que je puisse avancer. Merci pour vos encouragements.

A mes trois petits nièces et neveux. Quel bonheur de vous avoir vu naître et de vous voir grandir.

A mes amies qui sont comme des sœurs pour moi, Khatiba, Amel, Samira, Suzanne, samia, Farida. Votre soutien pendant toutes ces longues années de travail a été un moteur pour moi. Vous avoir à mes côtés est une chance. Merci d'avoir cru en moi. Merci pour votre soutien dans les moments difficiles. Merci pour votre amitié, votre soutien inconditionnel et vos encouragements.

A la mémoire de mes grands-parents qui ne sont plus de ce monde.

A Geoffroy CANLORBE, merci pour ta disponibilité, ta réactivité et ta motivation pour l'ensemble des travaux universitaires que l'on a mené, et de m'avoir initié au logiciel de statistiques.

Merci à tous mes co-internes avec lesquels j'ai passé ces 10 semestres : Solène, Coline, Asim, Grégoire, Mathilde, Johan, Laurine, Sarah, Nabila, Alice, Mazen, Mamuka, Claire, Kelly, Marie, Elise, Léa, Hilde, Ines, Laura, Sana, Antoine, Perrine, Clémence, Cyril, Fayçal, Fabien, Charlotte, Marine.

A mes très belles rencontres au cours de l'internat, des collègues devenus plus que des amis : aides-soignants, IDE, sages-femmes...

Aux chefs qui ont su m'apprendre mon travail avec patience (toujours), gentillesse (souvent) et humour (parfois): DAUPHIN Hélène, IRANI Elie, REGHIS Radhia, CONTENT Pierre-Etienne, TIGAIZIN Ahmed, MOREAUX Grégoire, LEGARDEUR Hélène, LESAGE Ninon, BENIFLA Jean-Louis, SROUSSI Jérémy, METHNI Ahlem, ABOU Siham, HADDAD Bassam, ARISTIZABAL Patrick, TOUBOUL Cyril, LE RAY Camille, SIBIUDE Jeanne, DELORME Pierre, MENARD Sophie, MENZELLA Delphine, UZAN Catherine, BELGHITI Jérémy, NIKPAYAM Maryam, AZAIS Henri, COLMANT Claire, Houiller Marie, FOURNET Sandrine, FEDIDA Déborah, LEVY-ZAUBERMAN Yaël, SAUVAN Marine, NEVEU Marie-Emmanuelle, CAPMAS Perrine.

A l'ensemble des enseignants de la faculté de Paris 5 pour nous avoir transmis la rigueur et l'amour de notre merveilleux métier.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

ABBREVIATIONS

MVTE : maladie veineuse thrombo-embolique
ISRS : inhibiteur de recapture de la sérotonine
IRSNA : inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
PMA : procréation médicalement assistée
FIV : fécondation in-vitro
SA : semaines d'aménorrhées
PC : périmètre céphalique
HTA : hypertension artérielle
HPP : hémorragie du *post partum*
UME : unité mère-enfant
MPS : médico-psycho-social
IMG : interruption médicale de grossesse
MPS : médico-psycho-sociale
EDC : épisode dépressif caractérisé
ECT : électroconvulsivothérapie
CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
CIA : communication inter-auriculaire
CIV : communication inter-ventriculaire
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
TSA : troubles du spectre de l'autisme
TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

I. INTRODUCTION

A. Définitions des pathologies psychiatriques chroniques

Les troubles de l'humeur regroupent deux entités, le trouble dépressif et le trouble bipolaire (1).

1. Trouble dépressif chronique: définition

La « dépression » ou épisode dépressif caractérisé (EDC) (anciennement épisode dépressif majeur) est une modification pathologique de l'humeur courante. Elle est multifactorielle, associant des facteurs de risque génétiques et environnementaux. Il existe une théorie psychanalytique, une théorie cognitive, et une théorie neurobiologique avec dysfonctionnement des neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine) et des neurohormones (cortisol), ainsi que de la neuroplasticité. Selon des Baromètres santé 2005 et 2010 (2) la prévalence de l'EDC était de 13.2% pour les femmes âgées entre 20 et 34ans, et de 10.7% entre 35 et 54 ans. Il est plus fréquent chez la femme avec un sex ratio de 2 pour 1. Le trouble dépressif est associé à un risque suicidaire majeur, puisque 30 à 50% des tentatives de suicide en France sont secondaires à un EDC (3). Les critères de classification internationale des maladies (CIM-10), (4) et de la classification nord-américaine *Diagnostic and statistical manual 5* (DSM-5) (5) de l'épisode dépressif caractérisé sont présentés ci-dessous :

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé récidivant selon la CIM-10 :

- A. L'épisode présente une durée d'au moins deux semaines.
- B. Le sujet présente au moins deux des trois symptômes suivants :
 - 1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins deux semaines ;
 - 2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables ;
 - 3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins un des symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :

- 1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi ;
- 2) Sentiments injustifiés de culpabilité ou culpabilité excessive et inappropriée ;
- 3) Pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type ;
- 4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations ;
- 5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalée ou observés) ;
- 6) Perturbation du sommeil de n'importe quel type;
- 7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon DSM-5 :

Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif caractérisé.

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines, et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir. Les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale ne doivent pas être inclus.

- 1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes).
- 2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
- 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

- 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- 7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- 8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique direct d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : La réaction à une perte significative (par exemple décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif majeur, les critères D et E doivent s'y ajouter :

D. L'occurrence de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

De plus le DSM-5 précise des critères d'intensité des épisodes dépressifs en fonction du nombre de symptômes déclarés et de l'intensité du retentissement:

- Léger : symptômes juste suffisants au diagnostic. Peu de retentissement
- Moyen : plus de symptômes que nécessaire. Retentissement modéré
- Sévère : quasiment tous les symptômes. Retentissement social majeur

Enfin, le DSM-5 définit le trouble dépressif caractérisé récurrent par la présence d'au moins 2 EDC séparés d'une période d'au moins 2 mois consécutifs. Le trouble dépressif persistant (anciennement trouble dysthymique) correspond à la présence d'une humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, pendant la majorité des jours pendant au moins 2 ans. On parle de chronicisation lorsque l'évolution de l'EDC est supérieure à 2 ans.

Afin d'éliminer les diagnostics différentiels, un bilan médical général complet (et pré-thérapeutique) doit être réalisé lors d'un EDC (1) :

- Examen clinique complet avec prise de la pression artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire, température, indice de masse corporelle.
- Bilan biologique : NFS, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, urée créatinémie, bilan hépatique complet, bilan lipidique, TSHus, taux d'HCG.
- Recherche de toxiques
- TDM cérébrale avec injection de produit de contraste voire IRM si EDC sévère ou sans facteur déclenchant.
- ECG (QT) et EEG de référence.

Le traitement est basé sur la prescription d'un antidépresseur (ISRS en première intention) pour les formes modérées à sévères, maintenu pendant au moins 6 mois à posologie efficace, l'électroconvulsivothérapie (ECT) dans les formes sévères, et les psychothérapies de soutien +/- psychothérapie structurée.

2. Trouble dépressif pendant la grossesse

Pendant la grossesse, il est essentiel d'interroger sur les antécédents personnels et familiaux de pathologie psychiatriques (troubles thymiques et anxieux notamment). Le collègue américain des gynécologues obstétriciens recommandent de dépister un syndrome dépressif (ou plus généralement un trouble de l'humeur) à chaque trimestre de la grossesse (6,7). Des questionnaires de dépistage d'un trouble dépressif peuvent être utilisés, tels que ceux recommandés au Royaume-Uni par le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), le *Edinburgh Postnatal Depression Scale* et le *Patient Health Questionnaire 9* (PHQ-9) (8). En cas d'antécédents dépressifs, il est capital d'évaluer la

sévérité des épisodes antérieurs, et la réponse aux traitements. Dans le *post partum*, peut survenir le *post partum blues*, syndrome aigu et transitoire, ou la dépression du *post partum*, pathologie la plus fréquente (1,9).

	<i>Post partum blues</i>	Dépression du <i>post partum</i>
Epidémiologie	30 à 80% des accouchées	10 à 20 % des femmes
Date de survenue	Entre J3 et J10 après l'accouchement, pic au 3 ^{ème} jour. Réduit parfois à 24 heures, il dure 4 à 7 jours au maximum	En cas de prolongation des symptômes du <i>post partum blues</i> au-delà de 7 jours, ou dans l'année suivant l'accouchement, le plus souvent dans les 3 à 6 semaines.
Sémiologie psychiatrique	Fatigue, anxiété, irritabilité, émotivité, troubles du sommeil, crises de larmes, dysphorie et labilité émotionnelle.	Humeur triste, avec un sentiment de découragement et d'incapacité concernant la fonction maternelle. Plaintes somatiques (céphalées, douleurs abdominales). Anxiété importante avec phobies d'impulsion, craintes de faire du mal au bébé, évitement de contact avec celui-ci. Forte culpabilité. Troubles des interactions mère-bébé.
Prise en charge	Pas de traitement particulier. Soutien psychologique, mobilisation de l'entourage, information, attitude chaleureuse et compréhensive	Psychothérapies Antidépresseur +/- anxiolytique Sismothérapie si tableau mélancolique Suivi pluridisciplinaire Hospitalisation si épisode sévère

3. Trouble bipolaire : définition

Le trouble bipolaire est une maladie psychiatrique chronique sévère de présentation clinique et d'évolution très variables, débutant majoritairement chez l'adolescent et l'adulte jeune, caractérisé par des changements pathologiques de l'humeur et de l'énergie, qui peuvent

être augmentés (la manie) ou diminués (la dépression). Il est d'origine multifactorielle avec des facteurs de risque génétiques et environnementaux. L'âge de début se fait classiquement entre 15 et 25 ans avec une sex-ratio autour de 1. Environ 60% des sujets présentant un premier épisode maniaque ont un antécédent d'EDC (1).

On distingue deux grands types de troubles bipolaires :

- Le trouble bipolaire de type I qui est défini par l'alternance d'épisodes maniaques et dépressifs caractérisés. La présence d'au moins un épisode maniaque est nécessaire pour le diagnostic d'un épisode bipolaire de type I.
- Le trouble bipolaire de type II qui est défini par l'alternance d'épisodes hypomaniaques et dépressifs caractérisés.

Le virage maniaque ou hypomaniaque sous antidépresseur est appelé trouble bipolaire de type III.

Critères diagnostiques d'un épisode maniaque selon le DSM-5 : Les critères A à D constituent un épisode maniaque (10).

- A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.
- B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).
 - Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
 - Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
 - Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
 - Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
 - Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
 - Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
 - Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats

inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque selon le DSM-5

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B. Idem pour l'épisode maniaque

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

D. Idem pour l'épisode maniaque

Il convient de réaliser un bilan clinique et paraclinique complet, afin d'éliminer les diagnostics différentiels. A la phase aigüe, 3 thymorégulateurs ont l'AMM en première intention (11):

- Lithium, traitement de référence (Théralithe®)
- Anticonvulsivant, type Divalproate de sodium (Dépakote®)
- Antipsychotique atypique de 2^{ème} génération : Olanzapine (Zypréxa®) Risperidone (Risperdal®) Aripiprazole (Abilify®), Quetiapine (Xéroquel®)

Au long cours, la prise en charge est multidisciplinaire. Le traitement de fond thymorégulateur est poursuivi avec surveillance de la tolérance et de l'efficacité. Il faut

insister sur l'information et l'éducation afin d'avoir une bonne observance. Les psychothérapies, la psychoéducation, la remédiation cognitive, les stratégies de réhabilitations, et l'ECT peuvent être proposés. Des recommandations ont été publiées en 2014 par l'association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie, sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire (12). Les données insistent sur la place des antipsychotiques de 2^{ème} génération dans la prise en charge du trouble bipolaire, sur la monothérapie afin de minorer les effets indésirables et favoriser l'alliance et l'observance thérapeutique. Cependant aucun passage n'est destiné à la prise en charge du trouble bipolaire chez la femme enceinte.

B. Psychotropes : classification et généralités

Les psychotropes peuvent se définir comme « l'ensemble des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification » (définition de Delay et Deniker) (1). La classification de 1957 de Delay et Denicker différencie les substances selon leur activité sur le système nerveux central.

- **Psycholeptiques** qui correspondent aux « ralentisseurs » de l'activité du système nerveux : hypnotiques, anxiolytiques, antipsychotiques ou neuroleptiques.
- **Psychoanaleptiques** qui correspondent aux « excitateurs » de l'activité du système nerveux : psychostimulants et antidépresseurs.
- **Psychoisoleptiques** qui correspondent aux thymorégulateurs : les sels de lithium, anticonvulsivants et antipsychotiques de seconde génération.
- **Psychodysleptiques** correspondent aux perturbateurs de l'activité du système nerveux, et ont peu d'intérêt thérapeutique en psychiatrie : hallucinogènes (héroïne, opium, LSD...), cannabis, alcool, etc.

1. Antidépresseurs

Le choix de la molécule se fait en fonction de la symptomatologie. Le délai d'action est de plusieurs semaines, et l'évaluation de la réponse au traitement nécessite 2 semaines de traitement à doses efficaces. Une surveillance régulière clinico-biologique de l'efficacité et de la tolérance du traitement est nécessaire, et doit évaluer le risque suicidaire et le risque de virage de l'humeur sous antidépresseur. En première intention il est recommandé de prescrire

un ISRS (inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine), IRSNa (inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), ou un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » avec majoration progressive jusqu'à la posologie efficace en fonction de la tolérance (1). Les imipraminiques ou les IMAO sont prescrits en 2^{ème} ou en 3^{ème} intention. Il faut privilégier la monothérapie.

Pharmacodynamie : mode d'action principale

- ISRS : Inhibition de la recapture présynaptique de la sérotonine
- IRSNa : Inhibition de la recapture présynaptique de la sérotonine et de la noradrénaline
- Les IMAO sont les inhibiteurs des monoamines oxydases. Ils peuvent être non sélectifs (MAO A et MAO B) ou sélectif (MAO A)
- Imipraminiques/Tricycliques : Inhibition de la recapture présynaptique de la noradrénaline, ou de la sérotonine et de la noradrénaline
- Alpha2 bloquants pré-synaptiques : augmentent la libération de noradrénaline et sérotonine (mirtazapine, miansérine)
- Tianeptine : Modulateurs glutamatergiques
- Agomélatine : Agonistes mélatoninergiques et antagoniste 5Ht2c

Effets collatéraux sur la neurotransmission

- Antihistaminiques (sédation, prise de poids)
- Alpha-adrénoLytique (sédation, hypotension, effets secondaires sexuels avec trouble de l'érection et de l'éjaculation)
- Anticholinergiques

Les tricycliques ont des effets cardiotropes stabilisateurs de membranes et abaissent le seuil épileptogène.

	DCI	Nom commercial
ISRS	Citalopram Escitalopram Fluvoxamine Paroxétine Sertraline	Seropram® Seroplex® Floxyfral® Deroxat® Zoloft®

	Fluoxétine	Prozac®
IRSNa	Venlafaxine Duloxétine Milnacipram	Effexor® Duloxétine® Ixel®
IMAO	Iproniazide Moclobémide	Marsilid® Moclamine®
Imipraminiques/ Tricycliques	Clomipramine Amitriptyline Doxépine Maprotiline Imipramine	Anafranil® Laroxyl® Quitaxon® Ludiomil® Tofranil®
Autres antidépresseurs	Tianeptine Miansérine Mirtazapine	Stablon® Athymil® Norset®

Contre-indication des ISRS et IRSNa

- Absolues : association aux IMAO, hypersensibilité connue
- Relatives : insuffisance hépatique et rénale, grossesse et allaitement
- Interactions médicamenteuses : Inhibition enzymatique de la Cimétidine sur la Fluoxétine et la Venlafaxine, potentialisation par liaison aux protéines plasmatiques (Paroxétine, Fluoxétine)

Contre-indication des imipraminiques

- Absolues : Glaucome à angle fermé, infarctus récent et coronaropathie non stabilisée, insuffisance cardiaque décompensée, trouble du rythme cardiaque, association aux IMAO, hypersensibilité connue
- Relatives : Epilepsie, insuffisance hépatique et rénale, trouble démentiel
- Intéractions médicamenteuses : Induction enzymatique par les barbituriques, inhibition enzymatique par la Cimétidine, potentialisation : anticholinergiques, inhibiteurs calciques, antiarytmiques, anticoagulants

Contre-indication des IMAO

- Absolues : HTA, phéochromocytome, AVC, polynévrites, hypersensibilité connue
- Relatives : alimentation riche en tryptophane et tyramine
- Intéractions médicamenteuses : Antidépresseurs, anesthésiques, morphiniques, inhibition enzymatique avec la Cimétidine

2. Anxiolytiques

- Classe principale : Benzodiazépines (Seresta® Valium®) : facilitent la transmission GABAergique diminuant l'hyperexcitabilité neuronale associée à l'anxiété. Effets anxiolytiques, sédatifs, anticonvulsivants, myorelaxants, amnésiants, orexigènes.
- Antihistaminiques : Hydroxyzine, antagoniste des récepteurs H1.
- Carbamates : mécanisme d'action mal connu.
- Béta-bloquants : antagonisme sélectif et compétitif au niveau des récepteurs Adrénérgiques
- Azapirones : action sur les récepteurs 5HT1A.

	DCI	Nom commercial
Benzodiazépines	Oxazépam	Seresta®
	Lorazépam	Temesta®
	Alprazolam	Xanax ®
	Bromazépam	Lexomil®
	Clobazam	Urbanyl®
	Diazépam	Valium®
	Clorazéate dipotassique	Tranxène®
	Prazépam	Lysanxia®
	Clotiazépam	Vératran®
	Loflazéate d'éthyle	Victan®
	Nordazépam	Nordaz®
	Clonazépam	Rivotril®
	Nitrazépam	Mogadon®
Témazépam	Normison®	
Azapirones	Buspirone	Buspar®
Antihistaminique H1	Hydroxyzine	Atarax®
Carbamates	Meprobamate	Equanil®
Béta bloquants	Propranolol	Avlocardyl®
	Metoprolol	Lopressor®

Contre-indications des benzodiazépines :

- Absolues : hypersensibilité connue, insuffisance respiratoire ou hépatique sévères, syndrome d'apnées du sommeil, myasthénie, antécédent de réaction paradoxale.
- Relatives : grossesse et allaitement, insuffisance rénale et hépatique (préférer l'oxazepam), antécédent de toxicomanie.

3. Neuroleptiques (antipsychotiques)

Les neuroleptiques possèdent les 5 propriétés suivantes selon Delay et Deniker (1):

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice mais sans action hypnotique.
- Diminution de l'agressivité, de l'excitabilité et de l'agitation.
- Action réductrice sur les psychoses aiguës et chroniques.
- Production d'effets secondaires neurologiques (dystonies, syndrome parkinsonien, syndrome hyperkinétique, dyskinésies tardives...) et neurovégétatifs (sécheresse buccale, constipation, reflux gastro-œsophagiens, rétention urinaire, tachycardie...)
- Action sous-corticale dominante (sur les symptômes positifs : hallucinations, agitation, angoisse...).

Dans les années 1990, les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération, ont été développés. Ils ont une efficacité équivalente sur les symptômes psychotiques et ont une meilleure tolérance neurologique.

Pharmacodynamie

Les antipsychotiques sont des substances antidopaminergiques D2. La dopamine est une mono amine synthétisée à partir de la tyrosine, et stockée dans les vésicules synaptiques du neurone dopaminergique. Le système dopaminergique se compose de 4 voies principales :

- La voie méso-limbique qui joue un rôle dans la mémoire, les apprentissages, le renforcement positif des comportements apportant du plaisir, dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation.

- La voie méso-corticale qui favorise le fonctionnement du lobe préfrontal (fonctions exécutives dont la planification des actions), joue un rôle dans certaines activités mnésiques, certains processus attentionnels.
- La voie nigro-striée : joue un rôle dans le contrôle de la motricité.
- La voie tubéro-infundibulaire : joue un rôle dans la sécrétion hormonale, notamment en inhibant la sécrétion de prolactine.

En plus de leur action anti-D2, les antipsychotiques possèdent également selon les produits, un effet :

- Antidopaminergique sur les autres récepteurs dopaminergiques (D1, D3, D4...).
- Antisérotoninergique (5 HT2a, 5HT2C...). L'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT2a est une particularité partagée par la plupart des antipsychotiques atypiques : ceci augmente les concentrations synaptiques en dopamine qui entre en compétition avec l'antipsychotique au niveau de récepteur D2. L'action 5HT2C pourrait être responsable de l'anxiolyse, de la diminution de la prolactinémie et du gain de poids.
- Antihistaminique (sédation et prise de poids).
- Alpha-adrénoLytique (sédation, hypotensions, effets secondaires sexuels avec troubles de l'érection et de l'éjaculation).
- Anticholinergiques donnant des effets atropiniques.

Amisulpride: pas d'effets indésirables neurologiques

Chlorpromazine: antipsychotique classique, antagoniste 5HT2

Aripiprazole: agoniste partiel D2 ce qui lui permet de réguler l'activité dopaminergique en fonction des concentrations.

	DCI		Nom commercial
Antipsychotiques classiques de première génération	Phénothiazines Aliphatiques	Chlorpromazine Cyamémazine Alimémazine Lévomépromazine	Largactil® Tercian® Théralène® Nozinan® Modecate®
	Phénothiazines piperazinées	Fluphénazine	Piportil®
	Phénothiazines piperidinées	Pipotiazine Propériciazine	Neuleptil®
	Butyrophénones	Halopéridol Pipampérone Dropéridol	Haldol® Dipiperon® Droleptan®
	Thio-xanthènes	Flupentixol Zuclopenthixol	Fluanxol® Clopixol®
	Benzamides	Sulpride Tiapride Amisulpride	Dogmatil® Tiapridal® Solian®
	Loxapine		Loxapac®
	Clozapine		Leponex®
Antipsychotiques atypiques de 2ème génération	Olanzapine		Zyprexa®
	Risperidone		Risperdal®
	Aripiprazole		Abilify®
	Quetiapine		Xeroquel®

Initiation du traitement

La molécule est choisie en fonction de l'indication, de la symptomatologie prédominante, des antécédents de traitement (en termes d'efficacité et de tolérance), et des contre-indications. La posologie avec la meilleure balance bénéfique/risque est retenue, ainsi qu'une monothérapie. Les doses sont rapidement progressives et adaptées en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Contre-indications

- Phéochromocytome avec les benzamides
- Glaucome à angle fermé
- Hypersensibilité connue à la molécule
- Antécédent d'agranulocytose toxique (phénothiazines, clozapine)
- Porphyrie (phénothiazines)
- Allongement de l'espace QT
- Bradycardie <65/min et hypokaliémie
- Syndrome malin des neuroleptiques: contre-indication à vie de la molécule incriminée

Précautions d'emploi:

- Épilepsie
- Arythmies, angor, hypotension orthostatique
- Maladie de Parkinson
- Insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique ou rénale
- Grossesse et allaitement
- Diabète ou intolérance au glucose (Olanzapine et Clozapine)
- Sevrage à l'alcool, aux barbituriques, et aux benzodiazepines.

4. Thymorégulateurs

Les thymorégulateurs comprennent les antipsychotiques atypiques, le lithium et les antiépileptiques. Leur action clinique principale est la diminution de la fréquence, de la durée et de l'intensité des épisodes thymiques (maniaques ou dépressifs).

L'effet thérapeutique est lié à :

- Des modifications de l'équilibre hydro-électrolytique et membranaire avec effet stabilisateur de membrane (notamment avec le lithium)
- Des modifications des activités enzymatiques
- Des modifications du signal intracellulaire
- Des modifications directes sur le système sérotoninergique, noradrénergique et GABAergique.
- Des modifications métaboliques

Lithium

- Le lithium est un ion, rapidement absorbé au niveau digestif avec un équilibre atteint entre le 5ème et le 8ème jour.
- Intéactions médicamenteuses. Majoration de la lithémie avec les anti-inflammatoire non stéroïdiens, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), métronidazole, cyclines. Diminution de la lithémie avec la Théophilline, les corticoïdes, le mannitol.
- Bilan paraclinique en cas de prescription de lithium : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie, protéinurie, glycosurie, bilan hépatique, TSH, électrocardiogramme, électroencéphalogramme (si antécédent de comitialité), taux d'hCG.
- Le traitement est adapté en augmentant progressivement les doses, sous contrôle de la lithémie (12 heures après la dernière prise, tous les 4 jours, jusqu'à obtention d'une lithémie efficace stable, puis tous les 15 jours pendant deux mois, puis tous les 3 mois pendant 1an, puis tous les 6 mois). Il faut éduquer la patiente et avoir une contraception efficace.

Anticonvulsivants

	DCI	Nom commercial
Sels de lithium	Lithium	Téralithe® Neurolithium®
Anticonvulsivants	Lamotrigine Carbamazépine Valproate de sodium Divalproate de sodium Valpromide	Lamictal® Tégrétol® Dépakine® Micropakine® Dépakote® Dépamide®
Neuroleptiques atypiques	Olanzapine Aripiprazole	Zypréxa® Zypadhera® Zyprexa velotab® Zalasta® - Onezyp® Abilify®

	Risperidone	Risperdal® Risperdal consta ® Risperdaloro®
	Quetiapine	Xéroquel®

	Lithium	Carbamazépine	Valproate
Contre indications absolues	<p>Insuffisance rénale modérée</p> <p>Déplétion hydro-sodée</p> <p>Hyponatrémie</p> <p>Régime sans sel ou peu salé</p> <p>Coronaropathie sévère</p> <p>Association aux salidiurétiques</p> <p>Insuffisance cardiaque instable</p> <p>Allaitement</p>	<p>Trouble de la conduction cardiaque (BAV)</p> <p>Antécédent de porphyrie aiguë intermittente</p> <p>Antécédent d'aplasie médullaire</p> <p>Association aux IMAO</p> <p>Hypersensibilité connue</p>	<p>Hypersensibilité connue</p> <p>Hépatite aiguë ou chronique</p> <p>Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère</p> <p>Porphyrie hépatique</p> <p>Association à la Mefloquine ou au millepertuis</p>
Contre indications relatives	<p>HTA</p> <p>Épilepsie</p> <p>Hypothyroïdie</p> <p>Grossesse (risque de cardiopathie congénitale notamment de maladie d'Ebstein)</p>	<p>Allaitement</p> <p>Grossesse (risque de malformation du tube neuronal)</p> <p>Insuffisance hépatique sévère</p> <p>Glaucome à angle fermé</p> <p>Adénome à prostate</p>	<p>Association à la Lamotrigine</p> <p>Allaitement</p>

5. Hypnotiques

	DCI	Nom commercial
Benzodiazépines	Loprazolam Nitrazépam Estazépam Flunitrazépam Normétazépam Témazépam	Havlane® Mogadon® Normison® Rohypnol®
Apparentés benzodiazépiniques	Zolpidem Zopiclone	Stilnox® Imovane®
Antihistaminiques H1 et antipsychotiques à polarité sédatives	Alimémazine Doxylamine Niaprazine	Donormyl® Nopron®

C. Psychotropes et grossesses

1. Généralités et recommandations

Les différents paramètres devant être pris en compte lors d'une prescription thérapeutique permettant d'évaluer la balance bénéfice-risque pendant la grossesse, sont le risque éventuel de malformation fœtale, de syndrome d'imprégnation ou de sevrage néonatal, du type d'allaitement, et du risque potentiel de la pathologie psychiatrique maternelle non traitée (13–16). Le choix des molécules se fait pendant la grossesse en fonction des données de la littérature rassurante avec un large recul clinique, et pendant l'allaitement, en privilégiant les molécules avec un profil de toxicité moindre et un passage faible dans le lait maternel. Lors de l'initiation ou de la poursuite d'un traitement psychotrope, il est recommandé d'utiliser la molécule la plus connue en monothérapie avec la dose minimale efficace (8,9,13,15,17,18). Si une patiente est bien équilibrée par son traitement, il est préférable en l'absence de contre-indication particulière, de maintenir ce traitement et de ne pas changer pour un autre qui serait davantage recommandé pendant la grossesse, au risque de déséquilibrer la pathologie psychiatrique. Ainsi, les recommandations de traitement ci-dessous concernent surtout les initiations de traitement pendant la grossesse.

Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) recommande en prévision d'une grossesse de programmer une consultation pré-conceptionnelle afin de reconsidérer l'opportunité d'une grossesse en cas de pathologie psychiatrique déséquilibrée et/ou de traitement psychotrope lourd, et de réévaluer le bien-fondé du traitement et le réajuster si besoin. Les associations de psychotropes en vue d'une grossesse doivent être limitées, et les posologies minimales nécessaires à l'équilibre maternel doivent être utilisées. En cours de grossesse, il recommande de ne pas arrêter brutalement un traitement par psychotrope lors de la découverte d'une grossesse et de réévaluer le traitement car le bien-fondé de tout traitement chronique par psychotrope en cours de grossesse doit être clairement établi.

Si un traitement est justifié :

- Ne pas hésiter à traiter efficacement une femme enceinte.
- Utiliser les posologies minimales efficaces nécessaires à l'équilibre maternel, sans pour autant sous-doser.
- Ne pas hésiter à augmenter les posologies si l'efficacité du traitement diminue en cours de grossesse
- Ne pas diminuer de façon systématique les posologies avant l'accouchement.
- Limiter autant que possible les associations de psychotropes et choisir de préférence un seul médicament par classe (1 seul neuroleptique et/ou 1 seul antidépresseur et/ou 1 seul anxiolytique ...).

2. Physiologie et grossesse

Des modifications de la pharmacocinétique des médicaments sont liées aux adaptations physiologiques de l'organisme maternel pendant la grossesse. Il y a des variations hémodynamiques avec une augmentation du débit cardiaque (de 30 à 50%) et une diminution de la pression artérielle. De plus, il y a une modification de la répartition des compartiments liquidiens avec un volume d'eau extracellulaire qui passe de 14 litres à 20 litres, et de 28 à 30 litres en intracellulaire. Dans le même temps, il y a une augmentation du débit sanguin rénal tout le long de la grossesse, donc une augmentation du débit de filtration glomérulaire expliquant une augmentation de l'élimination rénale des médicaments. En raison de ces modifications métaboliques, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster les posologies avec une augmentation par rapport aux doses habituelles afin que le traitement reste efficace (13,15). Il

est par ailleurs fondamental d'éduquer les patientes sur la précocité de détection des symptômes de déséquilibre thymique, pouvant ainsi nécessiter une adaptation de la posologie. De plus, la posologie doit être réajustée à son niveau antérieur après l'accouchement, sous peine de surdosage.

Concernant les psychotropes, le placenta ne constitue pas une barrière materno-fœtale efficace. Le principal mode de transfert placentaire des médicaments est la diffusion passive. Cette diffusion passive augmente au fur et à mesure de la progression de la grossesse, du fait de l'augmentation de la surface du placenta et de la diminution de l'épaisseur de la barrière trophoblastique (15,19). Pendant les deux premières semaines, l'effet toxique éventuel des médicaments se fait selon la loi du tout ou rien (avortement précoce) (9). Le premier trimestre correspond à la période d'organogenèse dite « embryonnaire » où existe le risque tératogène malformatif responsable de malformations congénitales. Au deuxième et au troisième trimestre, c'est la période fœtale où ont lieu des phénomènes de croissance, de maturation histologique et enzymatique des organes en place, et la poursuite de l'organogenèse. Ainsi le risque est d'avoir une altération fonctionnelle des organes en place et du système nerveux central notamment (9,19).

Le risque néonatal est la conséquence de l'exposition *in utero* aux psychotropes. Deux éléments permettent d'expliquer la pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né. D'une part, les liaisons aux protéines plasmatiques sont plus faibles ce qui augmente la fraction libre. D'autre part, leur capacité d'excrétion est limitée du fait d'une immaturité hépatique et rénale, ce qui explique que la demi-vie d'élimination des médicaments soit plus longue. Le nouveau-né peut ainsi être imprégné par certains médicaments pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, puis des signes de syndrome de sevrage peuvent apparaître. Les symptômes d'imprégnation néonatale sont le plus souvent transitoires et analogues aux effets pharmacologiques attendus du traitement maternel et/ou aux effets indésirables décrits chez l'adulte. Le syndrome de sevrage peut survenir chez le nouveau-né lors d'expositions maternelles prolongées à des molécules connues pour entraîner des syndromes de sevrage chez l'adulte (morphine, méthadone, antidépresseurs, benzodiazépines...). Les signes cliniques surviennent dans les premiers jours suivant la naissance, avec un délai de survenue dépendant de la demi-vie de chaque molécule. La plupart des symptômes débutent dans les 48 heures après la naissance et durent de 2 à 6 jours (20). Un arrêt brutal d'un traitement juste avant l'accouchement favorise la survenue d'un syndrome de sevrage néonatal (19).. Il est la

conséquence du sevrage brutal à la naissance de l'intoxication chronique *in utero* (13). La distinction avec le syndrome d'imprégnation néonatale est difficile et se fait surtout sur la chronologie des manifestations cliniques (17,20).

3. Antidépresseurs (13,21)

a. Prescription

Il n'y a pas d'essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité et la sécurité des antidépresseurs pendant la grossesse. Les recommandations sont dérivées de cohortes prospectives ou rétrospectives, d'études cas-témoins, de méta-analyses et de registres de grossesse. L'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse n'est pas associée à une majoration du risque de malformations congénitales (18). L'utilisation des antidépresseurs a été associée à une majoration du risque de fausses couches spontanées. Dans une série rapportant 3567 cas, le taux de fausses-couches spontanées était de 12.4% chez les patientes sous antidépresseurs, contre 8.7% chez les patientes non exposées au traitement (RR=1.45 IC 95% (1.19-1.77)) (22). De plus, Andersen et al. dans une étude de 1279840 grossesses, ne trouvent pas de différence significative sur le taux de fausses-couches entre l'exposition à un ISRS en début de grossesse, comparé à l'exposition à un ISRS antérieure à la grossesse (23). Les données sont donc conflictuelles, probablement du fait des facteurs de confusion, notamment la sévérité de la pathologie dépressive.

- **Les trois principaux tricycliques** (Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine) peuvent être utilisés en première intention, car nombreuses sont les études rassurantes et le recul important (9,24). Néanmoins, au niveau néonatal, il existe un risque d'imprégnation atropinique due aux propriétés anticholinergiques avec léthargie, hypotonie, cyanose, agitation, acidose respiratoire et hypothermie. Ce sont des troubles transitoires, qui peuvent être évités en réduisant les posologies en fin de grossesse à chaque fois que cela est possible. Il convient par ailleurs de faire une surveillance clinique des fonctions neurologiques et digestives (risque de cassure de la courbe de poids) du nouveau-né. L'allaitement est possible avec les 3 tricycliques suscités.

- **Les ISRS** sont les antidépresseurs de choix chez la femme enceinte (17,18). Pendant la grossesse, les antidépresseurs de première intention sont parmi les ISRS, la Fluoxétine (Prozac®), la Paroxétine (Deroxat®), la Sertraline (Zoloft®), le Citalopram (Seropram®), et l'Escitalopram (Seroplex®), et parmi les IRSNa, la Venlafaxine (Effexor®). La Duloxétine peut être utilisée en deuxième intention.
- **Les IMAO** ne doivent pas être prescrits à la femme enceinte, les données étant peu nombreuses (13,21).

b. Aspect foetal

Les patientes dépressives ont deux à trois fois plus de probabilité d'avoir des échographies répétées durant la grossesse, comparées aux patientes non exposées, ce qui peut augmenter le dépistage de malformations congénitales (25). Les ISRS ne sont pas tératogènes (26). Concernant le risque malformatif, la survenue de cardiopathies est controversée. Il est rapporté une augmentation du risque de malformations cardiaques (communication interauriculaire, communication interventriculaire essentiellement, de gravité minime) avec la Paroxétine et la Fluoxétine (6,8,25–29). Le risque pour une mère exposée à la Paroxétine d'avoir une malformation cardiovasculaire (communication interventriculaire ou interauriculaire en particulier) est presque de 2% contre 1% dans la population générale. Pour la Sertraline et le Citalopram, des auteurs sont arrivés à la même conclusion, surtout en cas d'association de deux ISRS (30). En 2010, une méta-analyse par Wurst et al a conclu à une discrète augmentation de la prévalence des cardiopathies congénitales après exposition à la Paroxétine au premier trimestre avec un OR à 1.24 IC 95% (1.08-1.43) (31). Cependant, ces résultats ne sont pas confirmés par des études récentes de taille plus importante et de méthodologie beaucoup plus rigoureuse, prenant en compte, entre autres, des facteurs de confusion pertinents (29,31–37). Une large étude de cohorte, non incluse dans la publication de Wurst et al. trouvent un risque de 0.7% de cardiopathies après exposition à la Paroxétine, taux identique au groupe contrôle non exposé (38). Une étude de cohorte récente rapportant 64389 patientes, ne retrouve pas d'association significative entre la Paroxétine, la Sertaline et la Fluoxétine utilisées au premier trimestre, et la survenue de malformations cardiaques congénitales (33). Une étude rapportant 9622 patientes sous ISRS ne rapporte pas de sur-risque de malformations cardiaques (39). Une autre étude de cohorte ne rapporte pas de sur-

risque de malformations congénitales après exposition aux ISRS et aux tricycliques, avec un taux de 2.7% en cas d'exposition au ISRS, 3.1% en cas d'exposition aux tricycliques, 2.8% chez les patientes dépressives non traitées, et 2.7% dans le groupe contrôle, sans aucune différence significative (40). Le Citalopram n'est pas associé à un sur-risque de malformations congénitales parmi 125 patientes exposées (41).

Une étude de cohorte récente de 2288 naissances vivantes, évaluant le risque de cardiopathies après exposition aux ISRS et à la Venlafaxine, ne retrouve pas de sur-risque avec un OR ajusté de 0.92 IC 95% (0.72-1.17) (42). Concernant les IRSNa, les données sont peu nombreuses mais rassurantes sur le risque malformatif (43,44). Une récente revue de la littérature montre que les IRSNa et notamment la Venlafaxine, ne sont pas associés à un sur-risque de malformation congénitale (45).

c. Aspect néonatal

Chez les nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement par un ISRS, des symptômes néonataux, le plus souvent transitoires, peu sévères et de courte durée, peuvent parfois apparaître dans les premiers jours de vie (13,20). Diminuer la posologie en vue de l'accouchement a été proposé afin de diminuer ce risque, sans que cela n'est d'effet, et favorise le syndrome de sevrage (18). Sous antidépresseurs (ISRS, IRSNa, tricycliques), les principaux signes décrits sont neurologiques avec des trémulations (hyperexcitabilité), irritabilité, agitation, troubles du sommeil ou de l'alimentation, troubles du tonus, puis des troubles respiratoires (détresses respiratoire ou tachypnée), et plus rarement des convulsions (17,19,46). En plus pour les tricycliques est décrit une distension abdominale. Pour les ISRS, la distinction entre sevrage et imprégnation est difficile à établir cliniquement. En effet ces symptômes évoquant plutôt un sevrage peuvent également exprimer une imprégnation sérotoninergique, on parle ainsi de « *poor neonatal adaptation syndrome* » ou « *postnatal adaptation syndrome* » que l'on peut traduire par « troubles de l'adaptation néonatale » (19,20). Une méta-analyse montre qu'en cas d'exposition à un antidépresseur et particulièrement à un ISRS en fin de grossesse, le risque d'apparition de ce tableau est cinq fois plus important qu'en l'absence de traitement (OR 5.13 IC 95% (2.86-9.21), et l'OR pour la survenue de trémulations est de 7.89 (IC 95% (3.33-18.73)) (46). Dans la majorité des cas, ce sont des symptômes peu sévères et transitoires, qui ne nécessitent pas de prise en charge médicamenteuse (soins de nursing) (18,19). Si des symptômes néonataux sont présents, il est

conseillé de garder le nouveau-né en observation jusqu'à la résolution complète des symptômes. Cette surveillance peut être réalisée par les infirmières entraînées sous contrôle des pédiatres, en ayant notamment recours au score de Finnegan toutes les 8 heures (47).

Par ailleurs, l'association des ISRS avec l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) néonatale est discutée chez les enfants de mères exposées à un ISRS en fin de grossesse (8,15,28,48,49). Ce risque passerait de 0.1-0.2% en population générale à environ 0.3%. Cependant, ces résultats ne sont pas univoques, des facteurs de risques connus d'HTAP néonatale n'ayant pas tous été pris en compte dans ces études, notamment la césarienne en dehors du travail et/ou un indice de masse corporel élevé des mères. Huybrechts et al. trouvent un risque juste significatif après ajustement sur les facteurs de confusion d'HTAP, en cas d'exposition aux ISRS (OR ajusté 1.28 (95% CI, 1.01-1.64) (50).

On retrouve également dans la littérature une augmentation de la prématurité, du nombre de retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou de petits poids pour l'âge gestationnel (PAG), de la survenue de syndrome de sevrage ou de détresse respiratoire (51–53).

Par ailleurs, un lien entre la prise d'antidépresseurs en cours de grossesse et l'apparition de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants est discuté (21). Le taux d'enfants autistes ou présentant des signes considérés comme appartenant aux « troubles du spectre de l'autisme » (TSA), et la prise d'antidépresseurs chez les femmes enceintes ont vu leur incidence augmentée depuis quelques années dans les pays industrialisés. Face à ce double accroissement, une relation de causalité a été évoquée malgré des bases physiopathologiques assez peu probantes. Plusieurs études s'intéressant à la relation entre antidépresseurs pendant la grossesse et troubles du spectre de l'autisme chez les enfants ont été publiées dans la littérature internationale. Leurs résultats ne sont pas univoques, et pour celles qui mettent en évidence une possible association, l'importance statistique de cette relation est très modeste à l'échelon individuel. Une étude québécoise illustre les difficultés méthodologiques à affirmer une telle relation. Les principales causes connues de troubles autistiques chez des enfants doivent au préalable avoir été soigneusement écartées, afin d'assurer que le traitement antidépresseur est associé aux troubles observés chez les enfants, et ne sont pas dus à une cause déjà connue et non prise en compte dans les critères d'ajustement (54). Sur 145456 enfants vivants issus de grossesses monofoetales, 1054 (0.72 %) ont présenté un trouble du spectre de l'autisme. L'âge médian de ces enfants est de

4ans au 1^{er} diagnostic. Les garçons sont 4 fois plus concernés que les filles. Parmi les 4724 enfants dont la mère a reçu un antidépresseur, 31 (1.2%) ont un TSA et ont été exposés au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre de la grossesse, et 40 (1.0%) au 1^{er} trimestre. Comparés à la population générale de la cohorte, les enfants exposés aux 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestres aux antidépresseurs, ont un risque significativement augmenté de présenter un TSA. L'OR ajusté est de 1.87 ; IC 95% 1.15-3.04, ce qui signifie une augmentation de 87% de la fréquence des TSA, qui passe de 0.72% à 1.2%. Le risque n'est observé que pour les ISRS, qui représentent le plus gros contingent d'antidépresseurs dans cette étude. Aucune association n'est observée lorsque la mère n'a été exposée qu'au 1^{er} trimestre de la grossesse, ni dans l'année qui précède la conception. Néanmoins, plusieurs réserves doivent être soulignées. En premier lieu, l'absence de prise en compte d'un certain nombre de facteurs connus pour être associés à des TSA, qui peuvent faire basculer les résultats et qui n'ont pas été pris en compte tels que l'accouchement par césarienne, l'indice de masse corporelle élevée des mères, les antécédents familiaux psychiatriques... Les expositions à l'alcool, au tabac, aux autres médicaments et substances illicites n'ont pas été évaluées. D'autre part, les données utilisées sont issues de registres. Enfin, lorsque le diagnostic de TSA chez les enfants est attesté par un pédopsychiatre ou un neuropsychiatre, l'augmentation du risque n'est plus significative car le nombre d'enfants retenus est devenu trop faible. On ne peut ainsi établir un lien entre la prise d'antidépresseurs en cours de grossesse et l'apparition de TSA chez les enfants. Par ailleurs, l'ampleur du risque évoqué serait modeste, puisque le taux passerait de 0.7% à 1.2% pour chaque femme exposée au cours des 2 derniers trimestres de sa grossesse, ce qui à l'échelon individuel reste aux alentours de 1%. De plus, les données sont limitées mais certaines études n'ont pas établi de lien entre la prise d'antidépresseur et les troubles du développement chez l'enfant (55,56). C'est un véritable challenge de distinguer les effets potentiels de l'exposition *in utero* à un traitement, de l'effet à long terme du développement auprès d'une mère dépressive (15). Une étude récente rapportant 1580629 naissances ne retrouve pas de relation, après ajustement sur les facteurs de confusion, entre l'exposition aux antidépresseurs au premier trimestre de la grossesse, et la survenue de TSA (HR 0.83 IC 95% (0.62-1.13)) ou de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) à 15 ans (HR 0.99 IC 95% (0.79-1.25)) (57). D'autres études récentes ne retrouvent pas de lien entre l'exposition aux ISRS et la survenue de TSA (58), et l'exposition aux antidépresseurs et la survenue de TDAH (59).

Pour l'allaitement, il est recommandé de privilégier la Sertraline et la Paroxétine (13,15,21). Les IRSNa sont à éviter. S'il existe un souhait maternel d'allaiter, on peut discuter un changement de molécule. Pour les autres antidépresseurs les données sont beaucoup moins nombreuses et la décision d'allaiter sera prise au cas par cas.

4. Neuroleptiques

Première génération

La chlorpromazine largement utilisée pendant la grossesse, notamment à visée anxiolytique, n'est pas associée à un risque tératogène (24). L'Halopéridol et la Chlorpromazine peuvent être utilisés en première intention. Sont également possibles en 2^{ème} intention : Fluphénazine, Penfluridol, Pimozide, Pipampérone, Propériciazine, Loxapine, Pipotiazine, Zuclopenthixol, Ciamémazine, Levopronazine, Flupenthixol. La Clozapine est envisageable en cas de bénéfice maternel (avec surveillance de la NFS). Le Tiapride et le Sulpride sont déconseillés. Les formes injectables de neuroleptiques sont à éviter pendant la grossesse car elles peuvent occasionner une hypotension maternelle et une bradycardie fœtale.

A la naissance, après exposition au cours du 3^{ème} trimestre, il existe un risque de complications néonatales : des signes extra-pyramidaux (mouvements musculaires involontaires anormaux), et des symptômes de sevrage ou de toxicité, tels que la sédation, des difficultés d'alimentation et respiratoires, de l'agitation, des tremblements et une anomalie du tonus musculaire. Les équipes obstétrico-pédiatrique doivent être informées du risque d'effets indésirables chez le nouveau-né juste après l'accouchement (13). L'allaitement est possible sous surveillance clinique avec l'Halopéridol et la Chlorpromazine.

Deuxième génération

Les antipsychotiques atypiques peuvent augmenter la glycémie maternelle en entraînant une intolérance au glucose, avec prise de poids maternel et de diabète gestationnel, surtout après exposition à l'Olanzapine (moins avec l'Aripiprazole et la Quetiapine) (60). Ils sont également associés à une majoration du risque de macrosomie fœtale, d'hypoglycémie néonatale et un profil d'insulinorésistance (61). Les données sont rassurantes sur le risque tératogène sans sur-risque majeur (13,62,63). Cependant les données récentes de l'ANSM, suggèrent l'existence d'un risque augmenté de cardiopathie avec la Risperidone et de pied-bot

avec la Quétiapine (substance la plus fréquemment prescrite dans le traitement des troubles bipolaires actuellement) (64). L'Olanzapine est possible en première intention, la Risperidone en 2^{ème} intention, la Quétiapine et l'Aripiprazole en 3^{ème} intention. Pour les neuroleptiques, un syndrome extrapyramidal néonatal est possible surtout si les doses maternelles sont élevées. Il y a un risque de sédation avec l'Olanzapine et la Risperidone (19). L'allaitement est possible avec la Risperidone et envisageable avec l'Olanzapine et la Quétiapine.

5. Thymorégulateurs

Les **thymorégulateurs les mieux connus** en cours de grossesse sont la lamotrigine (Lamictal®), et les antipsychotiques atypiques : la Quétiapine (Xeroquel®), l'Olanzapine (Zyprexa®), l'Aripiprazole (Abilify®), et la Risperidone (Risperdal®). En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance de ces molécules, on pourra envisager en 2^{ème} intention : le lithium (Téralithe®, Neurolithium®) ou la Carbamazépine (Tégréto®) (65). D'autres traitements peuvent être envisagés tels que l'Oxcarbazépine (hors AMM), et les neuroleptiques conventionnels (hors AMM) (10). La Carbamazépine, le Valproate, et le lithium, avant le 50^{ème} jour de grossesse, sont les trois grands psychotropes à risque tératogène augmenté par rapport à la population générale (13). Rappelons qu'il ne faut pas arrêter un traitement par lithium chez une femme enceinte pour un autre thymorégulateur si la patiente est bien équilibrée.

a. Lithium

En cas de désir de grossesse, le lithium peut être arrêté de la conception jusqu'à la fin de l'organogenèse cardiaque (50^{ème} jour post-conception) pour éviter une éventuelle malformation cardiaque liée au lithium, où l'on peut recourir à un autre traitement. Si l'interruption du lithium pendant cette période est difficile car elle risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du traitement est possible sous réserve d'une surveillance adaptée. Dès la fin de l'organogenèse cardiaque (J50 post-conception) le lithium peut être (ré)introduit puisque la période à risque pour les malformations cardiaques est passée. La décision de poursuivre le lithium en début de grossesse dépend surtout de la sévérité et de l'évolution du trouble bipolaire. Il passe à travers le placenta et dans le lait maternel et doit être évité entre 4 et 9 semaines d'aménorrhée. Son exposition *in utero* est associée à une augmentation de la fréquence des malformations cardiaques, 7% contre 1% en population générale (66), à des hydramnios et à des goitres thyroïdiens (13). Les cardiopathies

surviennent en cas d'expositions entre 5 et 9 semaines d'aménorrhée (65). La maladie d'Ebstein, anomalie d'insertion de la valve tricuspide dans le ventricule droit a été décrite (9,67,68). Une méta-analyse du Lancet a conclu en 2012 que lors d'une exposition précoce *in utero*, le risque de malformation congénitale est « incertain », et que la balance bénéfice-risque durant une grossesse doit être réalisée sur une diminution ou l'interruption du lithium (69).

Lorsque le lithium est poursuivi pendant la grossesse, la surveillance doit être axée sur les lithémies maternelles, surtout en fin de grossesse (7). Les dosages doivent être réalisés toutes les 4 semaines au cours de la grossesse (puis pour certains toutes les semaines à partir de 36SA), et dans les 24 heures suivant la naissance, afin d'adapter les doses (13,67). Si le lithium a été pris pendant la période à risque de cardiopathie (J21 à J50 post-conception), le diagnostic échographique sera orienté sur le cœur fœtal avec réalisation d'une échographie cardiaque fœtale entre 18 et 22 semaines d'aménorrhée, auprès d'un échographiste de référence (67). Une surveillance de la quantité de liquide amniotique doit également être réalisée. Si les posologies de lithium ont été augmentées du fait de la grossesse, elles seront rétablies dès l'accouchement au niveau antérieur à la grossesse.

Les principaux risques néonataux décrits sont la prématurité, l'hypotonie, l'hypothyroïdie, la cyanose, l'hypothermie, et les troubles du rythme cardiaque (13). Des "floppy infant syndrome" ont été décrits (hypotonie, trouble de la succion, tachypnée, tachycardie, détresse respiratoire) ainsi que des macrosomies, des hydramnios, des hyperbilirubinémies, des diabètes insipides et des hypoglycémies sans lien statistiquement significatif avec le lithium dans la littérature (67). L'allaitement est déconseillé (9). Parmi les enfants allaités, plusieurs effets réversibles à l'arrêt de l'allaitement ont été signalés : troubles neurologiques, TSH élevée, hypotonie, cyanose, souffle cardiaque, urémie augmentée. Les nouveau-nés reçoivent entre 30 et 40% de la dose maternelle (65,67).

b. Valproate

Le Valproate de sodium est tératogène et expose à un risque de malformations congénitales dans environ 10 % des cas, soit une fréquence environ 4-5 fois supérieure à celle observée en population générale (9,70,71). Les malformations décrites sont : craniosténose, dysmorphie, fentes faciales, spina bifida, uro-génitales, cardiaques, rénales et des membres. Il existe un effet-dose avec un risque malformatif proportionnel à la dose d'acide valproïque dans l'indication épilepsie. Le risque d'anomalies de fermeture du tube neural n'est pas

diminué par la prescription d'acide folique. Le risque malformatif existe même à faible posologie (< 700 mg/j). La période à risque d'anomalies de fermeture du tube neural est entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée, pour les malformations cardiaques entre 4 et 9 semaines d'aménorrhée, et pour les craniosténoses a priori toute la grossesse. Dans l'indication troubles bipolaires, l'association avec le risque de malformations congénitales majeures apparaît moins marquée que dans l'indication épilepsie avec un risque global multiplié par 2 en cas d'exposition *in utero* à l'acide valproïque, et il n'a pas été mis en évidence d'effet dose, probablement en lien avec des interruptions précoces de traitement et au faible niveau d'observance des femmes enceintes traitées dans l'indication troubles bipolaires (64).

Dans les années 2000, des données montrent que les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero* présentent un risque accru de troubles graves du développement, (dits troubles neurodéveloppementaux), avec un risque augmenté de retards du développement et de troubles du spectre de l'autisme (71). En effet, jusqu'à 30 à 40 % de ces enfants présentent des retards dans l'acquisition de la marche et/ou de la parole, des difficultés d'élocution et de langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles plus faibles que celles des autres enfants. Une diminution d'environ 10 points du QI global en moyenne est observée dès l'âge de 1 an (65). A l'âge de 6 ans, ces enfants ont un quotient intellectuel en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques pendant la grossesse. Le QI verbal est réduit d'une dizaine de points en moyenne chez les enfants exposés *in utero*, en mono ou polythérapie, et suivis jusqu'à l'âge de 10 ans environ: 20 à 40% des enfants ont un QI verbal < 80, et le recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique est 2 à 6 fois plus fréquent chez ces enfants. Ces enfants présentent un risque accru d'autisme infantile (5 fois plus fréquent) et de pathologies appartenant au spectre de l'autisme (3 fois plus fréquent). Des données limitées suggèrent également que ces enfants sont plus à risque de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). La période à risque pour la diminution du QI et les troubles envahissants du développement concerne toute la grossesse. Une étude de cohorte danoise parmi 655615 naissances, rapporte 508 enfants exposés au Valproate pendant la grossesse. Le risque absolu de TSA est significatif estimé à 4.4% (IC 95% (2.59-7.46%)), avec un HR à 2.9 (IC 95% (1.7-4.9)), ainsi que le risque d'autisme infantile (HR 5.2 IC 95% (2.7-10)), même après ajustement sur l'épilepsie maternelle (72).

De 2007 à 2014, il y a eu 14332 grossesses exposées à l'acide valproïque (soit 1.9 grossesses exposée pour 10000 grossesses en France), et le nombre annuel de grossesses

exposées à l'acide valproïque a régulièrement décru, passant de 2316 en 2007 à 1333 en 2014 (-42%) (73). **Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter une grossesse sous acide valproïque, Divalproate de sodium ou Valpromide (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide® (9,74).** L'ANSM a rappelé en décembre 2014 que le Valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses. Le rapport bénéfice/risque du traitement par le Valproate devra être évalué attentivement avant la première prescription, ainsi qu'à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse ou qu'elle est enceinte (74). Toutes les patientes traitées doivent être informées des risques associés au traitement pendant la grossesse, d'utiliser une contraception efficace, d'une réévaluation régulière du traitement, et de la nécessité de consulter rapidement si elles envisagent une grossesse ou en cas de grossesse. En France, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 2015, imposant une primo-prescription annuelle par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et conditionnant la délivrance en pharmacie à la présentation d'un formulaire d'accord de soins consigné par le médecin prescripteur et la patiente. Ce renforcement s'est accompagné d'une information auprès des prescripteurs et des patientes, de l'apposition d'un pictogramme et de la modification des mises en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque et de la mise en place d'une carte patiente (74). La dose minimale efficace doit être prescrite.

L'acide valproïque passe le placenta : les concentrations néonatales sont équivalentes ou supérieures aux concentrations maternelles. La concentration plasmatique doit être surveillée mensuellement durant le premier et deuxième trimestre puis de manière hebdomadaire au troisième trimestre (75). Un bilan d'hémostase et hépatique doit être réalisé chez la mère avant l'accouchement, et à la naissance chez le nouveau-né (9,13). Chez le nouveau-né, il y a un risque de thrombopénie, de diminution du fibrinogène, d'hypoglycémie et d'atteintes hépatiques. Aucun événement indésirable particulier n'est retenu chez les enfants allaités. L'utilisation de l'acide valproïque est envisageable chez une femme qui allaite dans le strict respect de ses conditions de prescription.

c. Carbamazépine

La carbamazépine passe le placenta : les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes. Son utilisation est à éviter étant donné les risques d'anomalies de fermeture du tube neural (0,5% environ, contre 0,05% dans la population générale avec la période à risque se situant entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée), des fentes labiales et/ou palatines et des hypoplasies des dernières phalanges et des ongles, d'hypospadias et de cardiopathies (9,65). Une échographie centrée sur le tube neural doit être réalisée (13). Elle expose chez le nouveau-né à un risque de saignement anormal (effet inducteur enzymatique) qui est prévenu par l'administration de vitamine K, et à un trouble du métabolisme phosphocalcique. Les données chez les enfants exposés *in utero* à la Carbamazépine ne retrouvent pas de répercussion neurodéveloppementale particulière jusqu'à l'âge de 10 ans environ. L'allaitement maternel doit être évité (9,65). Une supplémentation péri-conceptionnelle, en acide folique (5mg/j) n'est plus recommandée avec les anticonvulsivants.

d. Lamotrigine

L'utilisation de la Lamotrigine est possible quel que soit le terme de la grossesse (65). Elle est une alternative dans le cas où les antipsychotiques atypiques ne peuvent être utilisés en 1^{ère} intention comme thymorégulateurs (13). Un risque de fente labiopalatine a été rapporté en 2012 (4.5/1000) (76). Il est décrit des RCIU et des microcéphalies au niveau néonatal. Il faut réajuster la posologie de Lamotrigine dans le mois qui suit l'accouchement si elle a été augmentée en cours de grossesse, pour éviter un surdosage maternel. Concernant l'allaitement, la Lamotrigine a des effets indésirables à court terme, dont une somnolence, une hépatotoxicité et une toxicité cutanée. Des dosages plasmatiques de la Lamotrigine et des transaminases au bout de 2 à 3 semaines chez l'enfant allaité, ou avant en cas de manifestation clinique peuvent être réalisés. Ceci s'applique d'autant plus que l'enfant est prématuré et/ou présente une pathologie sous-jacente. Le développement psychomoteur doit également être surveillé à long terme.

D. Introduction de l'étude

La prise en charge des femmes enceintes suivies pour une pathologie psychiatrique chronique est une problématique importante. En effet la grossesse est une période à risque de décompensation de la pathologie psychiatrique et l'exposition fœtale aux psychotropes n'est pas sans risque pour l'enfant à venir.

Le traitement psychotrope des patientes en âge de procréer présentant une dépression chronique ou un trouble bipolaire est indispensable à l'équilibre de leur pathologie. En période périnatale, il existe un risque vital pour ces patientes, les maladies mentales maternelles étant l'une des principales causes de décès maternel, avec une majorité de suicide (77). La grossesse ne constitue pas un facteur protecteur des troubles dépressifs (9). La prévalence de la dépression chez la femme enceinte serait de 10 à 15% (8,78). Le traitement de la pathologie dépressive est basé sur la sévérité de sa présentation (79). L'utilisation d'antidépresseurs durant la grossesse a augmenté de moins de 1% dans les années 90', à 2-6 % des femmes enceintes en Europe, et est passé de 2% en 1996 à 7.5% aux Etats-Unis en 2008 (80-85). L'objectif pendant la grossesse est de maintenir un bon équilibre thymique, surtout à l'approche de l'accouchement et dans le *post partum*. Un trouble dépressif non traité en fin de grossesse est un facteur de risque majeur de décompensation post-natale, qui est une urgence médicale parfois vitale (15). Une vigilance accrue doit être instaurée compte tenu du risque important de décompensations dépressives durant la grossesse et dans le *post partum*, surtout si le traitement est interrompu brutalement (8,86,87). Les risques d'une dépression non traitée l'emportent sur les risques associés à l'utilisation des ISRS (88). En effet les ISRS sont les antidépresseurs de choix pendant la grossesse (18).

Une prise en charge multidisciplinaire dans le cadre d'un réseau de soins est fondamentale afin d'adapter de façon optimale le traitement pendant la grossesse, avec une évaluation de la balance bénéfice risque du traitement, en collaboration avec le psychiatre (7,8,15,61,80). Il faut prendre en compte le risque de l'exposition fœtale au traitement institué, avec le risque potentiellement tératogène et toxique, mais également l'impact sur les issues obstétricales et néonatales, et les risques de ne pas traiter pouvant occasionner des rechutes (7,89). Les consultations pré-conceptionnelles permettent au mieux de préparer et anticiper la prise en charge de ces patientes.

La prévalence du trouble bipolaire est estimée à environ 1 à 2% et représente la sixième principale cause d'incapacité chez les femmes en âge de procréer (90). Environ 7.6% des femmes bipolaires présenteraient leur premier épisode dans un contexte de périnatalité (91). En effet, le risque de décompensation ou de rechute existe pendant la grossesse et notamment dans le *post partum* (87). Le risque de rechutes en cours de la grossesse s'explique par la diminution des concentrations plasmatiques des médicaments, du fait de l'augmentation de la volémie et du débit cardiaque. Maintenir l'équilibre thymique est une priorité, on peut pour cela être amené à augmenter les posologies. L'arrêt du traitement antidépresseur ou thymorégulateur chez la femme enceinte expose aux risques de rechute et au risque autolytique notamment dans les pathologies dépressives sévères. En cas de trouble bipolaire antérieur à la grossesse, le risque de rechute périnatale est estimé à 20% à 30% durant la grossesse, et entre 50 % et 70% en *post partum*, avec un risque maximal entre J10 et J19 (RR 37.2 IC 95% (13.58-102)) (91–96). En effet, les patientes bipolaires sont à haut risque de décompensation en cas d'arrêt du traitement thymorégulateur, risque d'autant plus important que l'accouchement est proche (7). Il a été suggéré que ce serait la conséquence de la majoration des hormones placentaires tout au long de la grossesse, et leur cessation brutale après la naissance (7,97). Les rechutes sont quatre fois plus rapides et les épisodes sont cinq fois plus longs qu'en dehors de la période périnatale, d'où l'importance du maintien du thymorégulateur pendant la grossesse (98). Le temps de latence médian en cas de rechute était 11 fois plus court après une interruption rapide par rapport à l'arrêt progressif du thymorégulateur. Les épisodes périnataux sont majoritairement dépressifs ou mixtes. Les principaux facteurs de rechute thymiques sont le trouble bipolaire de type II, une apparition à un âge précoce, plusieurs rechutes dans l'année, des épisodes post-nataux antérieurs, une maladie récente, peu d'enfants, le célibat, l'utilisation d'antidépresseurs et l'utilisation d'anticonvulsivants par rapport au lithium (91,98). De plus, le trouble bipolaire en lui-même pourrait influencer le déroulement de la grossesse avec un risque de complications obstétricales plus élevé chez les patientes bipolaires, traitées ou non, qu'en population générale (99).

Pour une maladie d'organe chronique, la poursuite d'un traitement pendant la grossesse est habituellement acceptée par les patientes et par les praticiens, en raison du risque de décompensation de la maladie. Paradoxalement, les pathologies psychiatriques chroniques ne sont pas considérées comme une pathologie d'organe, et la poursuite d'un traitement psychotrope soulève souvent plus de questions et semble moins acceptable, alors que les

enjeux maternels sont majeurs. Une étude de cohorte française rapportant 87213 patientes montre une diminution de la prescription de psychotropes de près de 50% au premier trimestre de la grossesse (3.3% versus 6.2% avant la grossesse, et 2.45% au 2^{ème} trimestre) (80). L'utilisation des antidépresseurs est réduite d'environ 50% pendant le premier trimestre de la grossesse (3.7% versus 6.6% avant la grossesse) (100). Les acteurs de soins appréhendent l'idée de poursuivre le traitement pendant la grossesse, d'autant plus que les patientes peuvent elle mêmes être réticentes à la poursuite de leur traitement. Les risques secondaires à une décompensation maternelle durant la grossesse ou en *post partum*, en cas d'interruption ou de modifications du traitement, peuvent être à l'origine d'un risque suicidaire, de conduite à risque (prise de toxiques, d'alcool ou de tabac), et d'une aggravation du pronostic de la pathologie psychiatrique sous-jacente (8,14,67,87). En cas de nécessité de maintien du traitement, une prévention et une surveillance néonatale adaptée au médicament doivent être mise en place. Il faut également souligner l'importance de l'équilibre thymique maternel en période périnatale pour l'instauration du lien mère-enfant, et éviter les placements maternels ou de l'enfant (19).

Au niveau fœtal et néonatal, il existe des effets secondaires potentiels notamment un risque tératogène en cas de prise médicamenteuse pendant les deux premiers mois (Lithium, Valproate de sodium, Tégrétol...), le risque de syndrome de sevrage néonatal (conséquence du sevrage brutal à la naissance de l'intoxication chronique *in utero*) et les craintes des effets à long terme chez les enfants exposés *in utero* avec notamment des troubles neurocomportementaux à distance (Valproate de sodium) (13,19,73). En effet, chez les nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement par un antidépresseur, des symptômes néonataux, le plus souvent transitoires, peu sévères et de courte durée, peuvent parfois apparaître dans les premiers jours de vie. La distinction avec le syndrome d'imprégnation néonatale se fait surtout sur la chronologie des manifestations cliniques. Sous antidépresseurs (ISRS, IRSNa, tricycliques), les principaux signes décrits sont neurologiques avec des trémulations (hyperexcitabilité), irritabilité, agitation, troubles du sommeil ou de l'alimentation, troubles du tonus, puis des troubles respiratoire (détresses respiratoire ou tachypnée) et plus rarement des convulsions (19).

Ce dilemme existe avec une grande partie des traitements psychotropes au cours de la grossesse. De nombreuses données portent sur l'impact de ces différents traitements sur le nouveau-né. On retrouve dans la littérature une augmentation de la prématurité, du nombre de retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou de petits pour l'âge gestationnel (PAG), de la survenue de syndrome de sevrage ou de détresse respiratoire (16,51,52,99). Mei-Dan et al. retrouvent un taux de prématurité de 11.4% chez les patientes bipolaires (AOR 1.95 IC 95% (1.68-2.26)), de 10.9% chez les patientes avec un trouble dépressif majeur (AOR 1.91 IC 95% (1.72-2.13)), versus 6.2% dans le groupe contrôle (51). Dans un méta-analyse récente rapportant 93982 patientes exposées à un ISRS, comparé à 1143687 patientes contrôles (dépressives non traitées ou non dépressives), après ajustement sur les facteurs de confusion, le risque de prématurité est significativement plus élevé dans le groupe exposé aux ISRS avec un OR ajusté de 1.24 IC 95% (1.09-1.41) (52). Oberlander et al. trouvent une majoration du risque de PAG chez les patientes dépressives traitées par un ISRS, en ajustant sur la sévérité de la pathologie psychiatrique sous-jacente (101). La littérature n'est pas univoque, on peut par exemple citer les résultats d'une étude de cohorte réalisée au sein de 23280 patientes sous antidépresseurs, qui ne retrouve pas de lien entre cette exposition et la diminution de poids de naissance après ajustement sur les facteurs de confusion (102). De la même façon, les nouveau-nés de mère exposées à un ISRS durant la grossesse, avaient une majoration du risque de syndrome de détresse respiratoire (3.7% versus 1.4% ; OR ajusté 1.22 IC 95% (1.19-1.58) (52).

Cependant, il existe peu d'études évaluant l'impact sur la prise en charge obstétricale. C'est pourquoi nous avons jugé nécessaire d'évaluer ces données, et de préciser l'impact obstétrical et néonatal, chez des patientes présentant une pathologie psychiatrique chronique (103). **Notre objectif principal** était d'évaluer le retentissement obstétrical et néonatal chez des patientes suivies pour un trouble bipolaire ou un syndrome dépressif préexistant à la grossesse et traitées par un antidépresseur ou un thymorégulateur. Notre hypothèse était qu'il y aurait une augmentation de la prématurité ou du nombre de PAG en cas de pathologies psychiatriques par rapport à un groupe contrôle. Notre critère de jugement principal est un critère composite : accouchement prématuré <37 SA ou poids de naissance < 10^{ème} percentile.

II. MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective descriptive monocentrique de type exposé-non exposé avec appariement des sujets. Elle a été réalisée à Paris, à la maternité Port-Royal, service de gynécologie obstétrique de type 3. La période d'étude était du 15 janvier 2012 au 4 mai 2016. La base de données informatique de la maternité (logiciel DIAMM) a été utilisée afin d'identifier les patientes ayant accouché à la maternité et codé « trouble bipolaire » ou « épisode dépressif ». Le logiciel DIAMM a permis d'identifier 561 patientes éligibles, triées par date d'accouchement. Tous les dossiers obstétricaux et néonataux ont été analysés. Les données maternelles et néonatales ont été collectées dans un fichier Excel.

Une patiente exposée était incluse dans l'étude lorsqu'elle présentait une grossesse unique et un trouble bipolaire ou une dépression chronique traités avant la grossesse. Pour chaque patiente exposée, nous avons apparié une patiente contrôle, n'ayant pas de pathologie psychiatrique. L'appariement a été réalisé uniquement sur la parité. Les patientes du groupe contrôle n'avaient pas de pathologie psychiatrique, étaient présent en charge pour une grossesse unique et ont donné naissance à un nouveau-né vivant. L'inclusion a été réalisée à partir d'un fichier Excel extrait du Logiciel DIAMM et répertoriant tous les accouchements année par année, en incluant la patiente dont le numéro d'accouchement fait suite à celui du cas.

Les critères d'exclusion étaient les grossesses gémellaires (en raison du risque d'accouchement prématuré), les MFIU, les IMG et les transferts *in utero* (en raison du biais lié au motif de transfert). Les critères de non inclusion étaient les antécédents de dépression ou de trouble bipolaire anciens sans traitement avant la grossesse, les suivis psychiatriques pendant la grossesse sans traitement, les grossesses sous anxiolytiques seuls, les antécédents de troubles anxieux sans traitement pendant la grossesse, les troubles psychotiques chroniques, les erreurs de codage (absence de pathologie psychiatrique retrouvée après analyse des dossiers cliniques), un premier épisode dépressif diagnostiqué et traité pendant la grossesse, les troubles de la personnalité, les toxicomanies isolées. La grille de recueil a été établie en collaboration avec l'équipe de pédiatrie, de psychiatrie et de pharmacovigilance (annexe 1).

Nous avons recueilli les caractéristiques obstétricales permettant d'étudier le déroulement de la grossesse avec les variables suivantes: grossesse souhaitée ou inopinée, le recours à la procréation médicalement assistée (PMA) en distinguant les grossesses obtenues suites à une stimulation, une insémination ou une fécondation in-vitro (FIV) avec ou sans don d'ovocyte, le terme à la première consultation à la maternité en semaines d'aménorrhées (SA), le nombre de consultations programmées de suivi ou d'urgences pendant la grossesse, le nombre d'échographies obstétricales (programmées ou en urgence), la réalisation d'une échographie cardiaque fœtale, la survenue d'un diabète gestationnel, d'une d'hypertension artérielle (HTA) gravidique ou d'une pré-éclampsie, le nombre d'hospitalisations pendant la grossesse et la présentation du dossier obstétrical en staff médico-psycho-social (MPS). Nous avons précisé lors des échographies obstétricales, la découverte d'un RCIU (estimation du poids fœtal <10^{ème} percentile avec anomalies de la croissance ou de la vitalité fœtale), la présence ou non d'un hydramnios et la découverte de malformations congénitales. Nous avons précisé les données relatives à l'accouchement : le terme d'accouchement en SA, le mode de début de travail, les modalités d'accouchement, la survenue d'une hémorragie du *post partum* (HPP) ou d'une rupture utérine.

Nous avons recueilli les caractéristiques principales de la pathologie psychiatrique : trouble bipolaire ou trouble dépressif chronique, antécédent d'hospitalisation pour pathologie psychiatrique lors d'une précédente grossesse, antécédent de dépression du *post partum*, sévérité de la pathologie psychiatrique évaluée par l'antécédent d'hospitalisation, stabilité de la pathologie psychiatrique évaluée par l'hospitalisation dans les 6 mois antérieurs.

Nous avons recueilli les caractéristiques relatives au traitement psychotrope pris par la patiente. Pour les antidépresseurs nous avons spécifié s'il s'agissait d'un ISRS, d'un IRSNA, ou d'un tricycliques. Pour les thymorégulateurs nous avons précisés s'il s'agissait du lithium et s'il y avait eu des dosages plasmatiques, d'un neuroleptique (Risperdal, Abilify...), ou d'un d'antiépileptiques (Lamictal, Dépakine...). Nous avons décrit les modifications du traitement en période pré-conceptionnelle, au premier trimestre (avant 14SA) puis au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse. Pour chaque période, nous avons précisé si le traitement avait été modifié ou non, ou arrêté. L'adaptation de traitement pouvait correspondre soit à un changement de molécule, soit à une adaptation de la posologie (diminution ou majoration). Nous avons également relevé les autres psychotropes pris en péri-conceptionnel :

anxiolytiques, hypnotiques et neuroleptiques à visée anxiolytique (Largactil, Haldol, Tercian). La survenue d'une décompensation psychiatrique a été relevée.

Nous avons recueilli les données néonatales suivantes : poids de naissance en grammes, la survenue d'une macrosomie définie par un poids de naissance $>90^{\text{ème}}$ percentile, le diamètre du périmètre céphalique (PC) en cm. Les éléments permettant d'évaluer la morbidité néonatale témoignant d'une difficulté d'adaptation étaient la survenue d'une détresse respiratoire avec nécessité d'une ventilation au masque, d'un support ventilatoire (ventilation non invasive, Cpap...), le recours à l'oxygénothérapie, l'intubation, l'apnée, le score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes, le pH artériel au cordon, l'hypoglycémie (définie par une glycémie capillaire $<2.5\text{mmol/l}$) dans les premières 24 heures de vie, l'hypotonie, des troubles de succion ou des difficultés d'alimentation, une hypertension artérielle pulmonaire, une admission en réanimation ou en unité mère-enfant (UME), des convulsions, un décès néonatal. Enfin, nous avons noté la survenue d'un syndrome d'imprégnation néonatale et/ou de sevrage, lorsque qu'il était décrit par le pédiatre dans le dossier médical néonatal. La survenue d'une anoxie périnatale a été notifiée (acidose métabolique au cordon avec $\text{pH} <7$ et $\text{BD} \geq 12\text{ mmol/L}$, score d'Apgar entre 0 et 3 après 5 minutes, des signes neurologiques tels que convulsions, coma, hypotonie, et au moins une dysfonction d'organe (cardiovasculaire, gastrointestinale, hématologique, pulmonaire, hépatique ou rénale). Nous avons noté la découverte d'une éventuelle malformation en post-natal.

Dans le *post partum*, nous avons relevé les modalités d'allaitement, la durée totale d'hospitalisation maternelle, les signalements à la cellule de recueil des informations préoccupantes (CRIP), les OPP et les modalités de sortie de la maternité.

Les statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Stata (StataCorp LL, Texas). Nous avons réalisé des analyses descriptives puis comparatives avec des tests t de Student (variable quantitative), de chi2, et de Fisher (variables qualitatives). Un test t de Student a été réalisé lorsque l'effectif théorique était supérieur à 30 ou en cas de distribution normale. Nous avons réalisé des analyses en sous-groupes et des analyses multivariées (régression logistique) pour la prématurité et le poids de naissance $<10^{\text{ème}}$ percentile. Les facteurs d'ajustement étaient l'âge maternel, l'IMC, le tabagisme, la toxicomanie et la survenue d'une prééclampsie. Notre seuil de significativité était $p < 0.05$.

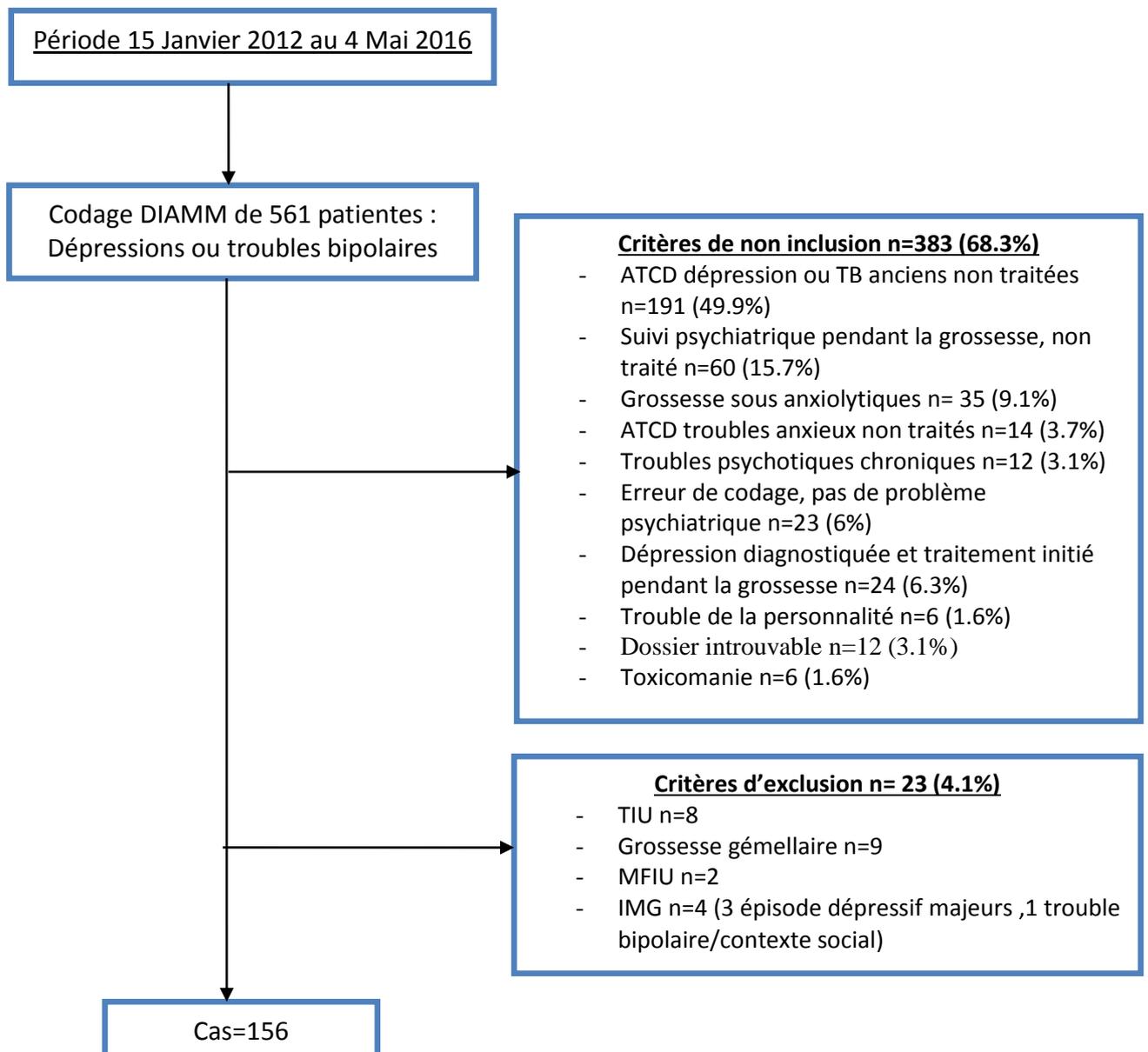
Notre objectif principal était d'évaluer le retentissement obstétrical et néonatal chez des patientes suivies pour un trouble bipolaire ou un syndrome dépressif préexistant à la grossesse et traité par un antidépresseur ou un thymorégulateur, par rapport à une population de patientes n'ayant pas de pathologie psychiatrique. Notre hypothèse était qu'il y aurait une augmentation de la prématurité ou du nombre d'enfants petits pour l'âge gestationnel en cas de pathologies psychiatriques. Notre critère de jugement principal était un critère composite comportant un accouchement prématuré <37 SA ou un poids de naissance < 10^{ème} percentile.

Notre objectif secondaire était d'étudier la prise en charge obstétricale et périnatale de ces patientes. Le but étant de savoir si la prise en charge obstétricale et périnatale était modifiée par la pathologie psychiatrique. Les critères de jugements secondaires étaient le nombre de consultations prénatales programmées et d'urgences, le nombre d'échographies obstétricales, la voie d'accouchement, la survenue d'une détresse respiratoire néonatale ou d'un syndrome de sevrage, une durée d'hospitalisation en néonatalogie >48 heures et une durée d'hospitalisation maternelle en *post partum* supérieure à 5 jours.

III. RESULTATS

Il y a eu 20584 accouchements sur la période d'étude. Parmi les 561 patientes éligibles codées « trouble bipolaire » ou « épisode dépressif », nous avons finalement inclu 156 cas que l'on a apparié avec 156 témoins. Le diagramme de flux (figure 1) montre la distribution des patientes.

Figure 1 : Diagramme de flux



La majorité des patientes identifiées par le codage n'ont pas été incluses. En effet 383 d'entre elles soit 68.27% ne répondaient pas aux critères d'inclusions : 191 avaient des antécédents de dépression ou de trouble bipolaire anciens sans traitement pendant la grossesse, 60 avaient un suivi psychiatrique pendant la grossesse sans traitement associé, 35 étaient des grossesses sous anxiolytiques seuls, 14 avaient des antécédents de troubles anxieux sans traitement pendant la grossesse, 12 avaient des troubles psychotique chroniques, 24 avaient leur premier épisode dépressif diagnostiqué et traité pendant cette grossesse, 6 avaient des troubles de la personnalité, 6 avaient une toxicomanie isolée, 23 étaient des erreurs de codage (absence de pathologie psychiatrique retrouvée), et pour 12 patientes les dossiers étaient introuvables.

Vingt-trois patientes (4.1%) ont été exclues, 8 car il s'agissait d'un transfert *in utero*, 9 car les grossesses étaient gémellaires, 2 ont été compliquées de MFIU et 4 ont eu une interruption médicale de grossesse (IMG). Trois IMG ont été réalisées pour épisode dépressif majeur avec risque suicidaire à 17SA+4jours, 27SA et 28SA. Deux d'entre elles étaient également toxicomanes. La quatrième IMG a été réalisée suite à la découverte de la grossesse à 25SA pour détresse psycho-sociale majeure, chez une patiente qui avait déjà deux enfants placés avec antécédent de deux ruptures utérines. Elle avait un trouble bipolaire traitée par Haldol, Dépakine, et Lepticur et consommait de la cocaïne. Il n'y a eu aucune IMG pour syndrome polymalformatif.

Les caractéristiques psychiatriques maternelles chez les patientes exposées sont détaillées dans le tableau 1. Parmi les 156 patientes, 81.4% (n=127) présentaient un trouble dépressif chronique, et 18.6% (n=29) un trouble bipolaire préexistant à la grossesse. Parmi elles, 18.6% (n=29) présentaient une pathologie psychiatrique sévère en ayant déjà été hospitalisée pour leur pathologie psychiatrique. La grande majorité d'entre elles (98.7%) étaient stables sur plan psychiatrique. En effet, seules deux d'entre elles ont été hospitalisées dans les six mois précédents la grossesse. Seuls 3.4% (3/59) des patientes avaient un antécédent d'hospitalisation pendant une grossesse précédente pour un motif psychiatrique. Douze d'entre elles avaient un antécédent de dépression du *post partum* (12/58 soit 20.7%). Pendant la grossesse, le suivi psychiatrique a été réalisé uniquement en ville dans 46% des cas, et en collaboration avec les psychiatres de la maternité dans 54% des cas. Toutes les patientes avaient un traitement psychotrope en période péri-conceptionnelle : 88% d'entre elles avaient un antidépresseur, 23% un thymorégulateur, 19% un neuroleptique, 28% un

anxiolytique et 4% un hypnotique. L'antidépresseur majoritaire était un ISRS dans 69% des cas, un IRSNA dans 15% des cas, et un tricycliques dans 6% des cas. Parmi les patientes traitées par un thymorégulateur, neuf patientes étaient sous lithium (5.77%), 20 (12.8%) étaient sous neuroleptiques et 12 patientes (7.7%) étaient sous antiépileptiques. Toutes les patientes sous lithium pendant la grossesse ont eu des dosages plasmatiques réguliers de la lithémie.

Concernant les modifications de traitement, très peu ont eu lieu en période pré-conceptionnelle (7%). Il y a eu par ailleurs, 5 arrêt de Valproate de sodium en période pré-conceptionnelle. Pendant le premier trimestre de la grossesse, il n'y a pas eu de modification de traitement dans 62% des cas, un arrêt de traitement dans 26% des cas, et des modifications dans 11.5% des cas, avec notamment 4 suspensions de lithium (incluant la période d'organogenèse) et un arrêt du valproate de sodium. Pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse, il n'y a pas eu de modification dans 57% des cas, un arrêt de traitement dans 12% des cas, et des modifications dans 31% des cas, avec notamment un arrêt du valproate de sodium. Trente-et-une patientes ont décompensé pendant la grossesse (20%) et 48% d'entre elles ont été hospitalisées en psychiatrie ou en maternité. Il y a eu un changement de traitement en vue de l'allaitement maternel pour 14 patientes (9%). Nous n'avons relevé que 2 ruptures de suivi pendant la grossesse. En *post partum*, 21 patientes (13.5%) ont nécessité une adaptation de traitement par le psychiatre de la maternité, en raison de leur état thymique. Les détails de la distribution des traitements psychotropes sont présentés dans l'annexe 2.

Tableau 1 : Caractéristiques psychiatriques maternelles chez les cas

	Exposées n= 156 (%)
Trouble dépressif chronique	127 (81.41)
Trouble bipolaire	29 (18.59)
Antécédent d'hospitalisation précédente grossesse	2/59 (3.39)
Antécédent dépression du <i>post partum</i>	12/58 (20.69)
Antécédent hospitalisation pour pathologie psychiatrique	29 (18.59)
Stabilité psychiatrique	154/156 (98.72)
Hospitalisation 6 mois avant	2/156 (1.28)

Psychotropes péri-conceptionnel	
Antidépresseur	137 (87.82)
Thymorégulateur	36 (23.08)
Neuroleptiques	29 (18.59)
Anxiolytiques	44 (28.21)
Hypnotiques	6 (3.85)
Surveillance de lithémie	9 (100%)
Modifications du traitement en pré- conceptionnel	
- Pas de modification	145 (93)
- <u>Modifications</u>	11 (7.1)
Arrêt du valproate de sodium	5 (3.2)
Arrêt du traitement	2 (1.3)
Switch du traitement	2 (1.3)
Arrêt lithium	1 (0.6)
Arrêt valproate +lithium	1 (0.6)
Modifications du traitement au 1^{er} trimestre	
- Pas de modification	97 (62.2)
- Arrêt du traitement	41 (26.3)
- <u>Modifications</u>	18 (11.5)
Adaptation de traitement (changement de traitement et/ou adaptation de posologies)	8 (5.1)
Suspension du lithium	4 (2.6)
Arrêt partiel (arrêt d'un psychotrope si polythérapie)	5 (3.2)
Arrêt valproate de sodium	1 (0.6)
Modifications du traitement au 2^{ème}/3^{ème} trimestre	
- Pas de modification	89 (57.1)
- Arrêt du traitement	19 (12.2)
- <u>Modifications:</u>	48 (30.8)
Adaptation de traitement (changement de traitement et/ou adaptation de posologies)	45 (28.9)
Arrêt partiel	2 (1.3)
Arrêt valproate	1 (0.6)
Décompensation psychiatrique (n=31)	31 (19.9)
Hospitalisation en psychiatrie/maternité :	15/31 (48.4)
Reprise du traitement	18 (58.1)
Modifications du traitement	10 (32.3)
Pas de modification	3 (9.7)
Fenêtre thérapeutique/ Changement de traitement AM:	14 (9)
Switch du traitement	10 (6.4)
Arrêt du traitement	2 (2.6)
Arrêt du lithium	1 (0.6)

Ajout préventif de psychotrope	1 (0.6)
Rupture du suivi	2 (1.3)
Suivi psychiatrique	
En ville	72 (46.15)
En ville + Port-Royal	84 (53.85)
Adaptation traitement en <i>post partum</i>	21 (13.46)

Les principales caractéristiques générales des patientes de chaque groupe à l'inclusion **sont décrites dans le tableau 2**. Les patientes dans le groupe exposé étaient plus âgées que celles du groupe contrôle pour une moyenne de 35.7ans (± 5.1 DS) versus 33.3 ans (± 5.1 DS) $p < 0.01$. Il y avait en moyenne 63.5% de nullipares dans chaque groupe et 6.41% de multipares ($p=1$). Il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'utérus cicatriciel, avec 12.2% dans le groupe exposé ($n=19$) et 8.3% ($n=13$) dans le groupe contrôle ($p=0.26$). Les patientes avaient un IMC (indice de masse corporelle) plus élevé dans le groupe exposé avec un IMC médian de 24.2 ± 5.1 kg/m² versus 22.2 ± 3.7 kg/m² ($p < 0.01$). Les patientes avaient un antécédent d'accouchement prématuré dans 13.8% ($n=8/58$) dans le groupe exposé, versus 8.8% ($n=5/57$) dans le groupe contrôle ($p=0.40$). Nous avons retrouvé une différence sur l'origine géographiques des patientes ($p < 0.01$) : en effet, 71.2% des patientes étaient d'origine française dans le groupe exposé ($n=111$), versus 50% dans le groupe contrôle ($n=78$) ; il y avait plus de patientes originaire d'Afrique du nord dans le groupe des témoins (13.5% $n=21$ versus 4.5% $n=7$) et d'Afrique sub-saharienne (16.7% $n=26$ versus 10.3% $n=16$). Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes, sur le caractère isolé des patientes ($p=0.56$) : treize patientes (8.3%) vivaient seules dans le groupe exposé versus 16 (10.3%) dans le groupe contrôle. Il y avait plus de patientes fumeuses avant la grossesse ($p < 0.01$) dans le groupe exposé avec 34% de patientes fumeuses ($n=53$), versus 16.7% ($n=26$) dans le groupe contrôle. Cette différence persiste même pendant la grossesse ($p < 0.01$) avec 19.9% ($n=31$) de patientes qui continuaient de fumer dans le groupe exposé, versus 8.3% ($n=13$) dans le groupe contrôle. Dix patientes (6.41%) étaient toxicomanes dans le groupe exposé versus 2 (1.3%) dans le groupe contrôle ($p=0.02$). Nous n'avons pas retrouvé de différence sur la consommation d'alcool régulière avant la grossesse ($p=0.31$). Nous n'avons également pas retrouvé de différence sur les principales pathologies maternelles chroniques : HTA ($p=0.09$), diabète antérieur à la grossesse ($p=0.18$), maladie veineuse thromboembolique ($p=0.47$) et les maladies auto-immunes ($p=0.56$). Nous n'avons retrouvé qu'un antécédent d'enfant placé dans chaque groupe. Concernant les caractéristiques du conjoint, nous n'avons

pas retrouvé de différence sur l'existence d'une pathologie psychiatrique (p=0.17) et sur la consommation de toxiques (p= 0.42). Les grossesses étaient souhaitées pour 85.3% (n=133) des patientes exposées, contre 88.5% (n=138) pour les patientes contrôle (p=0.40). Elles étaient spontanées pour la majorité d'entre elles, 87.8% (n=137) dans le groupe exposé, versus 89.7% (n=140) dans le groupe contrôle (p=0.55). Dix-neuf patientes dans le groupe contrôle (12.2%) ont eu recours à la procréation médicalement assistée (PMA) avec trois inductions de l'ovulation, 4 inséminations, 12 FIV dont 6 avec un don d'ovocyte.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population à l'inclusion.

DS : déviation standard ; IMC : indice de masse corporelle, HTA : hypertension artérielle, MVTE : maladie veineuse thrombo-embolique ; PMA : procréation médicalement assistée ; FIV : fécondation-in-vitro.

	Exposées n= 156 (%)	Non exposées n= 156 (%)	p
Age maternel Moyenne ± DS	35.69 ± 5.13	33.25 ± 5.07	<0.01
Parité			1
Moyenne ± DS	0.46 ± 0.70	0.46 ± 0.70	
Nullipare	99 (63,46)	99 (63,46)	
Primipare	47 (30,13)	47 (30,13)	
Multipare	10 (6,41)	10 (6,41)	
Antécédent d'accouchement voie basse	42 (26,92)	46 (29,49)	0.26
Utérus cicatriciel	19 (12.18)	13 (8.33)	0.40
Antécédent d'accouchement prématuré	8/58 (13.79)	5/57 (8.77)	
IMC (kg/m2) Moyenne ± DS	24.18 ±5.07	22.19± 3.65	<0.01
Origine géographique			<0.01
France métropolitaine	111 (71.15)	78 (50)	
Afrique du nord	7 (4.49)	21 (13.46)	
Afrique sub-saharienne	16 (10.26)	26 (16.67)	
Europe du nord	2 (1.28)	5 (3.21)	
Europe du sud	10(6.41)	8 (5.13)	
Asie	2 (1.28)	12 (7.69)	
Autres	8 (5.13)	6 (3.85)	
Situation familiale	13 (8.33)	16 (10.26)	0.559
Vie seule			
Tabac			
Avant grossesse	53 (33.97)	26(16.67)	<0.01
Pendant grossesse	31 (19.87)	13 (8.33)	<0.01

Toxicomanie	10 (6.41)	2 (1.28)	0.02
Cannabis	8 (5.12)	2 (1.28)	
Cocaïne	1 (0.64)	0	
Opiacés	1 (0.61)		
Alcool	1 (0.64)	3 (1.94)	0.31
Pathologies chroniques maternelles:			
Antécédent d'HTA	7 (4.49)	2 (1.28)	0.09
Diabète antérieur	4 (2.56)	1 (0.64)	0.18
MVTE	5(3.21)	3 (1.92)	0.47
Maladie auto-immune	16 (10.26)	13 (8.33)	0.56
Antécédent d'enfants placés	1/56 (1.79)	1/56 (1.79)	1
Père			
Pathologies psychiatrique	4/152 (2.63)	1/156 (0.64)	0.17
Tabac	33/151 (21.85)	24/156 (15.38)	0.15
Toxiques	10/152 (6.58)	7/156 (4.49)	0.42
Alcool	5	7	
Cannabis	5	0	
Cocaïne	1	0	
Grossesse souhaitée	133 (85)	138 (89)	0.40
Grossesse spontanée	137 (87.82)	140 (89.74)	0.55
PMA	19 (12)	16 (11)	
Stimulation	3 (1.92)	2 (1.28)	
Insémination	4 (2.56)	1 (0.64)	
FIV	6 (3.85)	9 (5.77)	
FIV + Don d'ovocyte	6 (3.85)	4 (2.56)	

Les caractéristiques du déroulement de la grossesse sont résumées dans le tableau

3. Le terme de grossesse moyen lors de la première consultation obstétricale à la maternité était de 17.06 SA \pm 5.75 dans le groupe exposé, versus 18.9 SA \pm 6.4 dans le groupe contrôle ($p < 0.01$). Les patientes dans le groupe exposé avaient en moyenne 8.2 \pm 3.7DS consultations obstétricales programmées, contre 7 \pm 3.3DS dans le groupe contrôle ($p < 0.01$). Il n'y avait pas de différence sur le nombre de consultations obstétricales d'urgence (2.2 versus 1.9, $p = 0.09$). Il n'y avait pas non plus de différence sur le nombre total d'échographies obstétricales réalisées avec 4.1 \pm 1.4 dans le groupe exposé, versus 4.0 \pm 0.4 dans le groupe contrôle ($p = 0.54$). Il n'y a pas eu de différence sur la découverte de RCIU ($p = 0.13$), d'hydramnios ($p = 1$), et de malformations congénitales. Par contre, il y a eu plus d'échographies cardiaques fœtales dans le groupe exposé que dans le groupe contrôle ($p = 0.03$). Parmi les treize patientes (8.3%) qui en ont bénéficiées, cinq ont été réalisées car les patientes étaient sous lithium, 2

pour antécédent personnel ou familial de cardiopathie, quatre étaient des échographies de deuxième intention, et une a été réalisée car la patiente était sous Deroxat. Parmi les 9 patientes sous lithium, 5 ont eu une échographie cardiaque fœtale (55.6%). Parmi les 4 patientes qui n'en ont pas eu, deux avaient arrêté le lithium au tout début de la grossesse, qui n'a été repris qu'à 15 SA et 24 SA suite à des décompensations. Ces patientes n'ont donc pas eu d'échographie cardiaque fœtale. La troisième patiente avait eu un switch du lithium par du Prozac en péri-conceptionnelle, et n'était donc pas traitée pendant la période à risque. Le lithium n'a été repris qu'à 19SA. La dernière patiente a eu une suspension du lithium entre 5 et 12SA et n'a donc pas eu d'échographie cardiaque fœtale.

Nous avons retrouvé plus de diabète gestationnel dans le groupe exposé avec 24.4% (n=38) versus 10.3% (n=16) dans le groupe contrôle (p<0.01). Treize patientes (8.3%) ont fait une pré-éclampsie dans le groupe exposé, versus une seule (0.64%) dans le groupe contrôle (p<0.01). Par contre, nous n'avons pas retrouvé de différence sur la survenue d'HTA gravidique isolée (p=1). Il y a eu plus de patientes hospitalisées pendant la grossesse dans le groupe exposé (n=46 soit 29.5%) que dans le groupe contrôle (n=27 soit 17.3%) avec un p=0.01. La durée moyenne d'hospitalisation était de 0.45 ± 0.8 jours versus 0.24 ± 0.58 jours (p=0.01). Dans le groupe exposé, 67.4% (n=31) des patientes ont été hospitalisées pour un motif obstétrical et 32.6% pour une décompensation psychiatrique. Par ailleurs, le taux de présentation du dossier obstétrico-pédiatrique au staff médico-psycho-social (MPS) était significativement différent, 17% dans le groupe exposé versus 1% dans le groupe contrôle (p<0.01).

Tableau 3 : Caractéristiques du déroulement de la grossesse. SA : semaines d'aménorrhée ; DS : déviations standard, HTA: hypertension artérielle

	Exposées n= 156 (%)	Non exposées n= 156 (%)	p
Terme 1^{ère} consultation (SA)	17.1 ± 8	18.9 ± 6.4	<0.01
Echographie obstétricales :			
Nombre ± DS	4.08 ± 1.38	3.98 ± 0.38	0.54
RCIU	3 (1.92)	8 (5.13)	0.13
Hydramnios	1 (0.64)	1 (0.64)	1
Malformations	2 (1.28)	0	
Echographies cardiaques:	13 (8.33)	4 (2.56)	0.03
Patiente sous lithium	5 (38.46)	na	
Pour antécédent de cardiopathie	2 (15.38)	3 (75)	
Echographie de 2 ^{ème} intention	4 (30.77)	1 (25)	

Autre	2 (15.38)	Na	
Staff médico-psycho-sociale	27 (17.31)	2 (1.28)	<0.01
Pathologies obstétricales			
Diabète gestationnel	38 (24.36)	16 (10.26)	0.001
HTA gravidique	3 (1.92)	3 (1.92)	1
Pré-éclampsie	13 (8.33)	1 (0.64)	0.005
Consultation prénatales			
Programmées ± DS	8.19 ± 3.65	6.99 ± 3.28	<0.01
Urgences ± DS	2.18 ± 1.88	1.86 ± 1.39	0.09
Hospitalisations prénatales			
Moyenne (jours) ± DS	46 (29.49)	27 (17.31)	0.01
Minimum - Maximum	0.45 ± 0.82	0.24 ± 0.58	0.01
Motif obstétrical	1 - 4	1 - 3	
Décompensation psychiatrique	31/46 (67.39)	27/27 (100)	
	15 (32.61)	Na	

Les caractéristiques des accouchements dans les 2 groupes sont résumées dans le tableau 4. Trente pourcents des patientes (n=47) ont été déclenchées dans le groupe exposé, versus 22% (n=34) dans le groupe contrôle (p=0.09). Le nombre de début de travail spontané était significativement différent (p=0.02), 60% dans le groupe exposé, versus 72% dans le groupe contrôle. Dans le groupe exposé, 96% des déclenchements étaient réalisés pour une cause maternelle, et 4% pour une cause fœtale, contre 79 et 21%, respectivement dans le groupe contrôle. Les modalités d'accouchement sont significativement différentes (p<0,01), avec 58% (n=91) d'accouchement par les voies naturelles dans le groupe exposé, versus 83% dans le groupe contrôle. Il n'y a pas de différence sur la survenue d'hémorragie du *post partum* (p=0.24).

Tableau 4 : Caractéristiques de l'accouchement.

RCIU : retard de croissance intra-utérin ; ARCF : anomalies du rythme cardiaque fœtal.

	Exposée n= 156 (%)	Non exposées n= 156 (%)	p
Mode de début de travail			
Spontané	93 (59.62)	113 (72.44)	0.02
Déclenchement	47 (30.13)	34 (21.79)	0.09
Déclenchement pour indication maternelle	45/47 (95.74)	27/34 (79.41)	
Motif obstétrical	41	24	
De convenance	2	3	
Motif psychiatrique	2	na	

Déclenchement pour indication fœtale			
RCIU	2/47 (4.26)	7/34 (20.59)	
ARCF	1 (50)	2 (28.57)	
	1 (50)	5 (71.43)	
Modalités d'accouchement			<0.01
Accouchement voie basse	91 (58.33)	129 (82.69)	
Voie basse spontanée	76 (48.72)	109 (69.87)	
Voie basse instrumentale	15 (9.62)	20 (12.82)	
Césarienne	65 (41.67)	27 (17.31)	
Césarienne pendant le travail	46	19	
Césarienne avant travail programmée	11	3	
Césarienne avant travail, en urgence	7	5	
Hémorragie du post partum	12 (7.69)	7 (4.49)	0.24

Les issues obstétricales sont présentées dans le tableau 5. Le terme moyen d'accouchement était de 39SA+1 jours dans les deux groupes (p=0.96). Le taux de prématurité était de 9% dans le groupe exposé, versus 8% dans le groupe contrôle (p=0.84). Le poids de naissance moyen était de 3210 grammes dans le groupe exposé, versus 3209 grammes dans le groupe contrôle (p=1). Le taux de nouveaux-nés dont le poids de naissance était inférieur au 10^{ème} percentile était de 11.5% versus 6.4% respectivement dans chaque groupe (p=0.11). Nous n'avons pas retrouvé de différence sur le taux de macrosomie (p=0.24) ni sur le PC < 10^{ème} percentile (p=0.50).

Tableau 5 : Issues obstétricales.

SA : semaines d'aménorrhée ; p : percentile

	Exposées n= 156 (%)	Non exposées n= 156 (%)	p
Accouchement			
Terme : moyenne (SA) ± DS	39.1±1.9	39.1± 2.4	0.96
Prématurité < 37 SA : N (%)	14 (9)	13 (8)	0.84
Poids de naissance			
Moyenne (grammes) ± DS	3210± 584	3210 ±567	1
Poids de naissance <10 ^{ème} p : N (%)	18 (12)	10 (6)	0.11
Macrosomie : N (%)	17 (11)	11 (7)	0.24
Périmètre crânien moyenne ± DS (cm)	34.4 ± 1.9	34.5 ± 1.9	0.47
Périmètre crânien < 10 ^{ème} p : N (%)	12 (8)	9 (6)	0.50

Les issues néonatales sont présentées dans le tableau 6. Huit pourcents des nouveaux-nés ont présenté un syndrome d'imprégnation néonatal dans le groupe exposé, uniquement parmi les patientes traitées en fin de grossesse. Le taux de détresse respiratoire était de 28% dans le groupe exposé, versus 10% dans le groupe contrôle ($p<0.01$). Il y a une différence significative entre les 2 groupes, sur le recours à la ventilation au masque ($p=0.03$), la nécessité d'un support ventilatoire ($p<0.01$), le recours à l'oxygénothérapie ($p=0.04$), l'APGAR à 1 minute ($p=0.05$), et l'hypotonie ($p=0.02$). Il n'y a pas de différence entre les deux groupes, sur l'intubation ($p=0.25$), la survenue d'une anoxie périnatale ($p=0.32$), d'apnées ($p=0.16$), l'APGAR à 5 et à 10 minutes ($p=0.18$ et 0.55), le pH artériel au cordon ($p=0.15$), la survenue d'une HTAP, d'hypoglycémies ($p=0.37$), de difficultés d'alimentation ($p=0.10$), de convulsions ($p=0.32$), ou d'un décès néonatal. Il n'y a pas de différences entre les 2 groupes sur le taux de malformations découvertes en post-natal. Le taux d'admissions en néonatalogie est significativement différent entre les 2 groupes ($p<0.01$), 31% dans le groupe exposé, versus 9% dans le groupe contrôle. La durée moyenne était de 9.23 ± 6.37 jours versus 24.5 ± 38.79 ($p=0.17$). La durée médiane était de 7 versus 11.5 jours d'hospitalisations. Après avoir exclu les 2 extrêmes dans le groupe non exposé (129 et 99 jours), nous avons calculé une moyenne de 9.6 ± 6.2 jours d'hospitalisations, et une médiane de 10.5 jours (2-19). Il n'y avait pas de différence sur la durée d'hospitalisation supérieure à 48 heures ($p=0.18$). Le taux d'admission à l'UME était de 28% dans le groupe exposé, versus 6% dans le groupe contrôle ($p<0.01$). La durée moyenne de séjour était de 7.7 versus 6.6 jours respectivement ($p=0.56$). L'admission en réanimation était également plus fréquente, 9 versus 4% ($p=0.06$) avec une moyenne de 7.43 ± 7.80 jours versus 45.67 ± 54.15 ($p=0.02$) (médiane de 4.5 jours versus 18.5 jours). Après avoir exclu les 2 extrêmes dans le groupe non exposé (129 et 99 jours), nous avons calculé une moyenne de 11.5 ± 8.2 jours d'hospitalisations, et une médiane de 12 jours.

Tableau 6 : Issues néonatales. *VNI : ventilation non invasive.*

	Exposées n= 156 (%)	Non exposées n= 156 (%)	p
Syndrome de sevrage	9/115 (7.83)	na	
Détresse respiratoire	43 (27.56)	15 (9.62)	<0.01
Ventilation au masque	22 (14.10)	10 (6.41)	0.03
Intubation	2 (1.28)	5 (3.21)	0.25
Support ventilatoire: VNI, Cypap	17 (10.97)	5 (3.23)	0.008
Oxygénothérapie	18 (11.54)	8 (5.13)	0.04
Anoxie périnatale	1 (0.64)	0	0.32

Apnée	0	2 (1.28)	0.16
Apgar à 1 min : moyenne ± DS	8.38 ± 2.41	8.88 ± 2.06	0.0497
Apgar à 5 min : moyenne ± DS	9.59± 1.05	9.74 ± 0.90	0.18
Apgar à 10 min : moyenne ± DS	9.88 ± 0.50	9.82 ± 1.08	0.55
pH au cordon moyenne ± DS	7.24 ± 0.84	7.255 ± 0.08	0.15
Malformations découverte en période post-natale	3 (1.92)	0	na
Hypertension artérielle pulmonaire	0	0	na
Hypoglycémie	13/83 (15.66)	4/41 (9.76)	0.37
Hypotonie	15 (9.68)	5 (3.21)	0.02
Trouble de succion/ difficultés d'alimentation	5 (3.23)	1 (0.64)	0.10
Convulsions	1 (0.64)	0	0.32
Décès néonatal	0	0	na
Admission réanimation	14 (8.97)	6 (3.85)	0.06
Durée moyenne (jours) ± DS	7.43± 7.80	45.67 ± 54.15	0.02
Médiane	4.5	18.5	
Minimum-Maximum	1- 28	3-129	
Admission Unité mère-enfant	44 (28.21)	9 (5.77)	<0.01
Durée moyenne (jours) ± DS	7.71 ± 5.36	6.56± 5.13	0.56
Médiane	7	6	
Min-Max	1 – 28	1-16	
Admission en néonatalogie	48 (30,77)	14 (8,97)	0.01
Durée moyenne (jours) ± DS	9.23 ± 6.37	24.5 ± 38.79	0.17
Médiane	7	11.5	
Minimum - Maximum	1-28	3-129	
Durée >48heures	46/48 (93.55)	12/14 (95.83)	0.18

Les données relatives au *post partum* sont présentées dans le tableau 7. Les patientes dans le groupe exposé n'allaitent que dans 5% des cas, versus 80% dans le groupe contrôle ($p<0.01$). Dans le groupe exposé, 27% des patientes présentaient une contre-indication médicale à l'allaitement maternel, et dans 37% des cas il s'agissait d'un désir maternel de ne pas allaiter. La durée d'hospitalisation maternelle était en moyenne de 7 jours dans le groupe exposé, versus 5.2 jours dans le groupe contrôle ($p<0.01$). Le taux d'hospitalisation supérieure à 5 jours était également différent, 58% versus 25% respectivement ($p<0.01$). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes sur le nombre de signalement à la CRIP ($p=0.16$) et d'OPP ($p=0.32$). Les patientes dans le groupe exposé sortaient en HAD dans 33% des cas, versus 15% dans le groupe contrôle ($p<0.01$).

Dans ce même groupe, 3 patientes ont été transférées dans le service de psychiatrie, 5 ont été transférées dans un service d'hospitalisation mère-bébé spécialisé, et une patiente a été prise en charge par le 115.

Tableau 7 : Données caractéristiques du *post partum*.
CRIP : Cellules de recueil des informations préoccupantes, *OPP* : ordonnance de placement provisoire, *HAD* : hospitalisation à domicile, *RAD* : retour à domicile.

	Exposées n= 156 (%)	Non exposées n= 156 (%)	p	
Allaitement maternel	78 (50)	125 (80.13)	<0.01	
Allaitement artificiel:	78 (50)	31 (19.87)		
Contre-indication médicale	21 (26.92)	2 (6.45)		
Désir maternel	29 (37.18)	14 (45.16)		
Non documentée	28 (35.90)	15 (48.39)		
Durée hospitalisation maternelle	6.98 ± 3.83	5.15 ± 1.88	<0.01	
Moyenne ± DS	6	5		
Médiane	3 – 29	3 – 16		
Minimum - Maximum				
> 5 jours	90 (57.69)	39 (25)	<0.01	
Signalement CRIP	2 (1.28)	0	0.16	
Placement/OPP	1 (0.64)	0	0.32	
Sortie de la maternité avec nouveau-né	RAD avec HAD	52 (33.3)	23 (14.7)	<0.01
	Transfert en psy	3 (1.9)	na	
	Hospitalisation mère-enfant	5 (3.2)	1 (0.6)	0.10
	Samu social	1 (0.6)	3 (1.9)	0.31

Nous avons ensuite réalisé des analyses en sous-groupe.

Dans la population exposée, les patientes présentées au staff MPS (n=27) versus celles non présentées (n=129), ont une durée d'hospitalisation en *post partum* qui est significativement plus longue, 9.15 versus 6.53 jours (p<0.01), et le taux de décompensation est plus important, 44% versus 15% (p<0.01). De plus, dans le sous-groupe des patientes non présentées au staff MPS, 14,7% décompensent (n=19/129).

L'absence de différence sur le critère de jugement principal est retrouvée dans le sous-groupe des patientes dépressives ou ayant un trouble bipolaire (p=0.43 pour poids de naissance <10^{ème} p et 0.78 pour la prématurité).

Suite à un arrêt du traitement au premier trimestre, il y a eu 43.90% de décompensation pendant la grossesse avec un OR à 1,95, IC95 (1,28-2,97) ($p<0.01$). Parmi les patientes qui ont décompensé au cours de la grossesse, 58% d'entre elles ont arrêté leur traitement au premier trimestre ($p<0.01$). La durée d'hospitalisation en *post partum* n'est pas différente dans le groupe des patientes qui ont décompensées, versus celles qui n'ont pas décompensées (7.61 versus 6.82 jours $p=0.31$). En cas d'antécédent de dépression du *post partum* ($n=12$), 41.67% (5/12) ont décompensées ($p=0.04$).

Les résultats présentés jusque-là, ont inclu l'ensemble de la population y compris les patientes exposées non traitées en fin de grossesse. Nous avons alors réalisé une analyse dans le sous-groupe des patientes ayant continué leur traitement, et traitées au moment de l'accouchement par un antidépresseur ou un thymorégulateur ($n=116$). L'analyse a été réalisée après exclusion des patientes exposées non traitées en fin de grossesse ($n=40$), et les patientes qui leur étaient appariées dans le groupe non exposé ($n=40$). Le taux de prématurité était de 9.5% ($n=11/116$) dans le groupe exposé, versus 10.3% ($n=12/116$) dans le groupe contrôle ($p=0.83$). Le taux de nouveaux-nés dont le poids de naissance était inférieur au 10^{ème} percentile était de 13.8% ($n=16/116$) versus 8.6% ($n=10/116$) respectivement dans chaque groupe ($p=0.21$). Le taux de détresse respiratoire était de 33.6% ($n=39/116$) dans le groupe exposé, versus 10.3% ($n=12/116$) dans le groupe contrôle ($p<0.001$). Il y avait une différence significative entre les 2 groupes, sur le recours à la ventilation au masque, 18.1% ($n=21/116$) versus 7.8% ($n=9/116$) ($p=0.02$), la nécessité d'un support ventilatoire 14.7% ($n=17/116$) versus 4.3% ($n=5/116$) ($p=0.007$), le recours à l'oxygénothérapie 15.5% ($n=18/116$) versus 6% ($n=7/116$) ($p=0.02$), l'APGAR à 1 minute 8.1 versus 8.8 ($p=0.04$), et l'hypotonie 11.2% ($n=13/116$) versus 2.6% ($n=3/116$) ($p=0.01$). Il n'y a pas différence entre les deux groupes, sur l'APGAR à 5 et à 10 minutes ($p=0.07$ et 0.93). Le taux d'admissions en néonatalogie est significativement différent entre les 2 groupes ($p<0.01$), 36.2% ($n=42/116$) dans le groupe exposé, versus 10.3% ($n=12/116$), dans le groupe contrôle. La durée moyenne était de 9.6 ± 6.6 jours versus 26.8 ± 41.7 jours ($p=0.01$), avec une médiane de 7 versus 12 jours d'hospitalisation. Après avoir exclu les 2 extrêmes dans le groupe non exposées (129 et 99 jours), non avons calculé une moyenne de 9.4 ± 6.8 jours d'hospitalisation, et une médiane de 9 jours. Il n'y avait pas de différence sur la durée d'hospitalisation en néonatalogie supérieure à 48heures ($p=0.17$). Le taux d'admission à l'UME était de 32.8% ($n=38/116$) dans le groupe exposé, versus 6% dans le groupe contrôle ($n=7/116$) ($p<0.01$). La durée moyenne de séjour était de 7.9 ± 5.6 jours versus 6.9 ± 5.3 jours respectivement ($p=0.66$). L'admission en

réanimation était également plus fréquente, 12% (n=14/116) versus 5.2% (n=6/116) avec une moyenne de 7.4 ± 7.8 jours versus 45.7 ± 54.2 jours ($p=0.02$) (médiane de 4.5 jours versus 18.5 jours). Après avoir exclu les 2 extrêmes dans le groupe non exposé (129 et 99 jours), nous avons calculé une moyenne de 11.5 ± 8.2 jours d'hospitalisations, et une médiane de 12 jours.

Nous avons ensuite réalisé une analyse dans le groupe exposé, chez les patientes sous ISRS ou IRSNa, que l'on a comparé aux autres patientes du groupe exposé (à savoir sous un antidépresseur autre qu'un ISRS ou un IRSNa ou sous thymorégulateur). La survenue d'un syndrome d'imprégnation néonatale n'était pas significativement différente entre les 2 groupes, 8.6% (n=8/93) versus 4.3% (n=1/23) ($p=0.5$). Le taux de prématurité était de 9.7% (n=9/93) versus 8.7% (n=2/23) ($p=0.89$). **Le taux de nouveau-nés dont le poids de naissance était inférieur au 10^{ème} percentile était de 9.68% (n=9/93) versus 30.4% (n=7/23) respectivement dans chaque groupe ($p=0.01$).** Le taux de détresse respiratoire était de 32.3% (n=30/93), versus 39.1% (n=9/23) ($p=0.53$). Il n'y a pas différence entre les deux groupes, sur l'APGAR à 1, 5 et à 10 minutes ($p=0.42$, $p=0.6$ et 0.48) sur le recours à la ventilation au masque, 17.2% (n=16/93) versus 21.7% (n=5/23) ($p=0.61$), la nécessité d'un support ventilatoire 12.9% (n=12/93) versus 21.7% (n=5/23) ($p=0.28$), le recours à l'oxygénothérapie 14% (n=13/93) versus 21.7% (n=5/23) ($p=0.36$), et l'hypotonie 10.6% (n=10/93) versus 13% (n=3/23) ($p=0.76$). Le taux d'admissions en néonatalogie était de 31.2% (n=29/93), versus 56.5% (n=13/23). La durée moyenne était de 8.3 ± 5.5 jours versus 12.5 ± 7.9 jours ($p=0.051$). Il n'y avait pas de différence sur la durée d'hospitalisation en néonatalogie supérieure à 48 heures ($p=0.33$). Le taux d'admissions à l'UME était de 30.1% (n=28/93), versus 43.5% (n=10/23) ($p=0.22$). La durée moyenne de séjour était de 7.2 ± 5.4 jours versus 9.7 ± 5.8 jours respectivement ($p=0.23$). L'admission en réanimation était de 9.7% (n=9/93), versus 21.7% (n=5/23) ($p=0.11$) avec une moyenne de 4.2 ± 3 jours versus 13.2 ± 10.7 jours ($p=0.03$).

L'analyse multivariée à inclu les variables significativement différentes entre les deux groupes (l'âge, l'IMC, le tabagisme, la toxicomanie, et la pré-éclampsie). Après analyse multivariée, la seule variable associée à la prématurité était la pré-éclampsie (OR 8.5 IC95% (2.2-32.5) $p=0.002$). Pour le poids de naissance inférieur au dixième percentile, seul l'âge de la mère est associé, avec un OR à 1.09, IC 95% (1.0-1.18) $p=0.04$.

IV. DISCUSSION

Dans notre étude exposée-non exposée, parmi des patientes présentant un trouble bipolaire ou dépressif chronique et traitées par un antidépresseur ou un thymorégulateur, nous n'avons pas retrouvé de majoration du risque de prématurité ou de PAG. Les grossesses des patientes exposées sont bien suivies, et nous n'avons pas objectivé de complications obstétricales majeures. Le nombre de consultations obstétricales programmées est plus important dans le groupe exposé, sans majoration du nombre de consultations obstétricales d'urgence, et du nombre d'échographies obstétricales. Le risque de décompensation est important en cas d'arrêt d'interruption du traitement pendant la grossesse. Parmi les patientes qui ont décompensé au cours de la grossesse, 58% d'entre elles ont arrêté leur traitement au premier trimestre. Les nouveaux-nés présentent un risque de survenue de syndrome d'imprégnation néonatal, et une majoration du risque de détresse respiratoire, d'admission en néonatalogie ou à l'UME, sans différence sur la durée d'hospitalisation en néonatalogie supérieure à 48 heures. Le taux d'hospitalisations maternelles supérieures à 5 jours en *post partum* était plus élevé dans le groupe exposé.

La plupart des études de la littérature évaluant les issues obstétricales et néonatales sont réalisées à partir de registres nationaux, et de bases de données administratives. En général ces données ont tendance à avoir une grande proportion de patientes exposées, comparées aux études de cohortes prospectives. Les études sur registres ne permettent pas d'étudier en détails la population cible et peut se poser la question de la réalité de la prise des traitements par les patientes faute de vérification, en particulier au long cours pendant la grossesse. Ainsi une patiente peut être considérée comme exposée à un traitement psychotrope dans la base de données, alors qu'en réalité, elle peut ne pas l'avoir pris. L'exposition aux traitements psychotropes est ainsi probablement surexprimée dans ces publications. La validité des résultats issus de données de registres, doit être mesurée avec prudence. En plus des différences méthodologiques, les disparités des résultats entre les différentes publications rappellent l'impact possible des facteurs de confusions et le biais qui y est lié (15). De plus, il y a une différence entre les différentes études sur la définition des groupes contrôles, sur la taille des populations étudiées, et sur le contrôle des facteurs de confusion. En effet, nombreux sont les facteurs de confusion pouvant influencer sur le pronostic materno-fœtal: la pathologie psychiatrique sous-jacente et sa sévérité, l'association à des symptômes anxieux, les pathologies médicales chroniques ou obstétricales (l'obésité, le

diabète, l'HTA...), les facteurs sociodémographiques (ethnie, statut économique et social, le statut marital, l'âge, la parité...), la consommation de drogues illicites, d'alcool, le tabagisme, et l'exposition à d'autres traitement (88). Par ailleurs, il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée évaluant les issues obstétricales et néonatales, chez les patientes exposées aux psychotropes pendant la grossesse.

Dans le monde, environ 15 millions de nouveaux-nés sont nés prématurément en 2010, ce qui correspond à environ 11% des naissances vivantes. Le taux de prématurité aux Etats-Unis est de 12.7% en 2007 (104). En France et dans de nombreux pays développés, le taux de naissances prématurées est en hausse ces dernières années. La prématurité est passée de 5,9% des naissances en 1995, à 7,4% en 2010. Entre 50000 et 60000 enfants naissent prématurément chaque année. Parmi eux, 85% sont des prématurés moyens (32-37 SA), 10% sont des grands prématurés (28-32 SA) et 5% sont des très grands prématurés, nés à moins de 28 SA (105). Parmi les facteurs de risque modifiables de prématurité spontanée, seul le sevrage tabagique est associé à une diminution de la prématurité (105,106). **L'augmentation du risque de prématurité ou de PAG, après exposition à un antidépresseur est un sujet à controverse. En effet, certaines études retrouvent un sur-risque de prématurité en cas de prise d'antidépresseurs** (8,16,41,107–109) mais le taux de prématurité dans les groupes contrôles de ces études est de 5 à 6 %, donc bien inférieur au taux habituel en population générale. Une étude de cohorte récente rapportait 1580629 naissances, dont 1.4% exposées à un antidépresseur avec 82% d'ISRS. Après ajustement sur les facteurs de confusion, l'exposition aux antidépresseurs au premier trimestre était associée à une petite majoration du risque de prématurité (OR 1.34 IC 95% (1.18-1.52) $p < 0.001$), sachant que le taux de prématurité est de 7% dans le groupe exposé et 4.8% dans le groupe non exposé, donc très inférieur au taux observé en France (57). De la même façon, dans un méta-analyse récente rapportant 93982 patientes exposées à un ISRS, comparé à 1143687 patientes contrôles (dépressives non traitées ou non dépressives), après ajustement sur les facteurs de confusion, le risque de prématurité est significativement plus élevé dans le groupe exposé aux ISRS avec un OR ajusté de 1.24 IC 95% (1.09-1.41), et un taux de 11.6% versus 5.2%. Ce risque est plus important en cas d'exposition au 3^{ème} trimestre, comparé au premier trimestre de la grossesse (OR 4.17 IC 95% (2.75-6.3)) (52). De plus, une revue de la littérature récente montre un taux combiné de 10.7% de prématurité chez les patientes bipolaires, comparé à 6.1% dans le groupe contrôle (OR 1.83 IC 95% (1.64-2.06)) (110). Une méta-analyse portant sur 41 études, rapporte après ajustement sur l'âge maternel, la tabac,

l'alcool, la parité, et l'antécédent de prématurité ou de fausse-couche, un OR ajusté pour le risque de prématurité, de 1.53 IC 95% (1.4-1.66) en cas de prise d'antidépresseurs toute période confondue, et OR ajusté 1.96 IC 95% (1.62-2.38) au 3^{ème} trimestre, sans sur-risque en cas d'exposition au 1^{er} trimestre (AOR 1.16 IC 95% (0.92-1.45)) (52). Néanmoins, les auteurs insistent sur l'existence potentiels d'autres facteurs de confusion n'ayant pas été intégrés et pouvant influencer ces résultats. Chambers et al, rapportent un taux de prématurité de 14.3% versus 4.1%, avec un OR à 4.8 IC 95% (1.1 - 20.8), après poursuite de la Fluoxétine au 3^{ème} trimestre, comparé à un arrêt de traitement au 3^{ème} trimestre (107). Mei-Dan et al. retrouvent un taux de prématurité de 11.4% chez les patientes bipolaires (AOR 1.95 IC 95% (1.68-2.26)), de 10.9% chez les patientes avec un trouble dépressif majeur (AOR 1.91 IC 95% (1.72-2.13)), versus 6.2% dans le groupe contrôle (soit inférieur au taux habituel en France) (51). Une étude de cohorte suédoise sur registre, montre que les patientes bipolaires traitées ou non, avaient une majoration du risque de prématurité de 50% avec un taux de 8.1% dans le groupe bipolaire traité, 7.6% dans le groupe bipolaire non traité, et de seulement 4.8% dans le groupe sans trouble bipolaire (99). Une autre étude de cohorte prospective rapporte une diminution statistiquement significative de l'âge gestationnel de 4.9 jours, après exposition à un ISRS pendant 2 ou 3 trimestres parmi 194 patientes, sans différence sur le taux de prématurité (111). Une méta-analyse de 2013 montre que l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse est significativement associée à une diminution de l'âge gestationnel de 3 jours, en comparaison aux patientes non exposées (109). Dans ces 2 études, les différences sont minimes et non cliniquement significatives. Cette augmentation du taux de prématurité peut aussi s'expliquer par une prématurité induite car celle-ci est essentiellement modérée. Nous ne connaissons pas le taux de prématurité spontanée et induite dans ces études, ce qui constitue un biais important.

Inversement, l'absence de lien avec la prématurité est retrouvée dans plusieurs études (29,101,112–114). Un essai prospectif contrôlé multicentrique rapporte 267 patientes exposées à un ISRS, sans association à une augmentation du risque de prématurité, comparé à 267 patientes dans le groupe contrôle (113). Nordeng et al rapporte une étude de cohorte qui retrouve une association entre l'exposition à un ISRS et la prématurité, mais cette association disparaît après ajustement sur la dépression maternelle, et d'autres facteurs de confusion incluant des facteurs sociodémographiques, et le mode de vie. Ainsi sans ajustement sur ces facteurs de confusion, l'exposition aux ISRS aurait été faussement associée à une augmentation du risque de prématurité (114). Des études suggèrent que l'effet d'un ISRS sur

l'âge gestationnel dépend de la durée d'exposition *in utero* ; plus l'exposition est longue, plus l'âge gestationnel semble diminuer (112). Une méta-analyse publiée par Lattimore et al. ne montre pas de différence significative sur le risque de prématurité ($p=0.13$) après exposition aux ISRS chez 909 nouveau-nés (115). Une autre méta-analyse publiée en 2014, montre qu'il n'y a pas de majoration du risque de prématurité en cas d'exposition aux ISRS, comparé au groupe non exposé (taux de 17% versus 10% $p=0.07$) (116). Dans notre étude, après analyse multivariée, la seule variable associée à la prématurité est la pré-éclampsie (OR 8.5 IC95% (2.2-32.5) $p= 0.002$).

Plusieurs études retrouvent un lien entre la prise d'antidépresseurs et la survenue d'un PAG (16). Parmi 972 patientes exposées à un ISRS comparées à 3878 patientes non exposées, le risque de petit poids de naissance $< 2\ 500\text{g}$ était significativement plus important dans le groupe exposé (OR, 1.58; IC 95%, 1.19, 2.11) sachant que le taux de prématurité était de 19.3% versus 12%, donc supérieure au taux habituel (117). Une étude suédoise sur registre retrouve une association entre un petit poids de naissance ($<2500\text{g}$) et l'exposition au ISRS et aux tricycliques sans majoration du risque de PAG, probablement en lien avec la prématurité (nouveau-nés ayant un poids approprié pour leur âge gestationnel) (108). Dans la méta-analyse récente d'Eke et al. les nouveaux-nés de mères exposées à un ISRS durant la grossesse, comparés à des patientes contrôles, avaient un poids de naissance significativement plus bas (-117.1 grammes IC 95% (-126 - -108.2)) (52). La méta-analyse de Ross et al. suggère également que l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse est significativement associée à une diminution du poids de naissance (-74 grammes en moyenne; 95% IC, -117 to -31; $P = 0.001$); en comparaison aux patientes non exposées (109). L'étude de cohorte prospective rapportant 194 patientes exposées à un ISRS pendant 2 ou 3 trimestres, rapporte une diminution statistiquement significative du poids de naissance de 205 grammes dans le groupe exposé (111). Dans ces deux études, les différences sont minimes et non cliniquement significatives. La méta-analyse de Huang et al. publiée en 2014 portant sur 15 articles, montre que l'exposition aux antidépresseurs est significativement associée à un poids de naissance $< 2500\text{g}$ (RR 1.44 IC 95% (1.21-170)). Une large étude de registre taïwanaise trouve que le trouble bipolaire est associé à un risque de PAG (22.3% versus 15.7% dans le groupe contrôle OR 1.47 (95% CI, 1.14-1.91)), mais aucune information n'est donnée sur la prise médicamenteuse de ces patientes durant la grossesse (106).

Cependant, d'autres publications ne retrouvent pas de lien entre la survenue d'un PAG et l'exposition aux antidépresseurs (41,51,57,113,118–122). L'étude de cohorte récente de Suján et al rapporte 1580629 naissances, dont 1.4% exposées à un antidépresseur au premier trimestre avec 82% d'ISRS. Après ajustement sur les facteurs de confusion, l'exposition aux antidépresseurs au premier trimestre n'était pas associée à la survenue de PAG (OR 1.01 IC 95% (0.81-1.25) (57). Une autre étude réalisée au sein de 23280 patientes sous antidépresseurs, ne retrouve pas de lien entre cette exposition et la diminution de poids de naissance après ajustement sur les facteurs de confusion (102). Nous pouvons également citer une étude de cohorte prospective contrôlée incluant 200 nouveau-nés exposés et 1200 contrôles avec un poids moyen de naissance de 3257 grammes versus 3274 grammes (118). D'autre part Mei-Dan et al rapportent un taux non significatif de PAG sévère de 4.6% chez les patientes bipolaires (AOR 1.15 IC 95% (0.92-1.43)), et un taux à la limite de la significativité de 4.8% chez les patientes dépressives (AOR 1.22 IC 95% (1.05-1.42)), versus 3.9% dans le groupe contrôle (51). La revue de la littérature de Rusner et al. ne montre pas non plus de différence significative sur le risque de PAG, en cas de trouble bipolaire ($p=0.24$) (110). Une étude de cohorte suédoise sur registre, montre que le risque d'avoir un fœtus petit pour l'âge gestationnel n'était pas significativement différent après ajustement, chez les patientes bipolaires traitées ou non, de manière semblable à nos résultats (99). Nordeng et al ne retrouve pas d'association entre l'exposition à un ISRS et le poids de naissance $<2500g$ (114). Dans notre étude, après analyse multivariée, la seule variable associée au poids de naissance inférieur au dixième percentile est l'âge de la mère, avec un OR à 1.09, IC 95% (1.001994-1.185618) $p=0.045$. Enfin, dans l'analyse de nos critères de jugements principaux, en plus des facteurs de confusion suscités, il est important de retenir que les durées d'exposition aux traitements antidépresseurs ou thymorégulateur sont variables d'une patiente à l'autre, donc d'une étude à l'autre. Ainsi, il est difficile d'uniformiser les résultats et d'émettre des conclusions absolues.

De plus, il ne faut pas méconnaître que les patientes traitées par un antidépresseur pendant la grossesse, sont celles qui ont les dépressions les plus sévères, avec une part d'anxiété non négligeable (28% des patientes exposées dans notre étude étaient sous anxiolytiques), ce qui peut majorer les complications obstétricales. **Par ailleurs, il convient de distinguer l'effet de la maladie psychiatrique sous-jacente, à celui du traitement.** Peu d'études rapportent les détails concernant la pathologie psychiatrique et les traitements (14). L'existence et la sévérité des symptômes dépressifs maternels peuvent potentiellement

influencer le risque de prématurité (33). Des études ont évalué l'effet de la pathologie maternelle en incluant des patientes avec un trouble dépressif, avec ou sans traitement par ISRS (104,107,112,121). Oberlander et al. trouvent une majoration du risque de PAG chez les patientes dépressives traitées par un ISRS en ajustant sur la sévérité de la pathologie psychiatrique sous-jacente (101). L'effet des ISRS sur le poids de naissance persiste avec ajustement sur les facteurs de confusion, ce qui conforte une vraie association entre l'exposition à un ISRS et la diminution de poids de naissance. De plus, la méta-analyse rapportant un sur-risque de prématurité en cas de prise d'antidépresseurs, persiste après ajustement sur la pathologique dépressive avec un OR à 1.61 IC 95% (1.26-2.05) (33). Bien que deux larges études en population ne retrouvent pas d'association entre la dépression et la prématurité (112,120). Dans la méta-analyse de Eke et al., après analyse en sous-groupe, le risque de prématurité reste significatif lorsque le groupe contrôle est constitué uniquement par les patientes dépressives non traitées (6.8% versus 5.8% OR 1.17 IC 95% (1.1-1.25)). Au-delà de ces résultats, l'impact de la sévérité de la pathologie psychiatrique sous-jacente, n'est pas évalué dans les différentes études, et reste donc un facteur de confusion majeur.

Dans notre série le taux de déclenchement et de césarienne est respectivement de 30% et 41.6% dans le groupe exposé, versus 22% et 17.3% dans le groupe contrôle. Des études retrouvent une majoration du risque de déclenchement et de césarienne chez les patientes exposées (8,99). Une étude de cohorte rapporte une majoration du risque de déclenchement et de césarienne qui était respectivement de 20.7% et 16.8% dans le groupe sans trouble bipolaire, versus 30.9% et 23.5% dans le groupe bipolaire non traité, et 37.5% et 25.6% dans groupe bipolaire traité (AOR 2.12 IC 95% (1.68-2.67) et 1.56 IC 95% (1.2-2.03)) (99). Oberlander et al. ne retrouvent pas de majoration du risque de césarienne chez les patientes dépressives traitées par un ISRS, en ajustant sur la sévérité de la pathologie psychiatrique sous-jacente (101). A la maternité Port-Royal il n'y a pas de politique de déclenchement systématique des patientes dépressives ou bipolaires stables et bien équilibrées en fin de grossesse. Ceci permet de limiter la prématurité induite, la iatrogénie. Dans notre étude, les modalités d'accouchement sont significativement différentes entre les deux groupes, avec 42% de césarienne dans le groupe exposé, versus 17% dans le groupe non exposé ($p < 0.01$), sans différence significative sur le taux d'extractions instrumentales. Un sur-risque d'extractions instrumentales est rapporté chez les patientes bipolaires qu'elles soient traitées ou non (AOR 1.39 IC 95% (1.2-2.03) dans le groupe traité) (99). L'augmentation

significative du taux de césarienne dans le groupe exposé est retrouvée dans d'autres publications (118).

Nous n'avons pas retrouvé de complication majeure en cours de grossesse. Plus de diabète gestationnel sont retrouvés dans le groupe exposé (24.4% versus 10.3%), tout en sachant que ces patientes sont plus âgées et plus corpulentes que dans le groupe non exposé. Certaines études retrouvent ce sur-risque de diabète gestationnel (8), tandis qu'il n'est pas retrouvé dans d'autres études (99). Nous n'avons pas retrouvé de sur-risque d'HTA gravidique. Une étude rapporte une majoration de ce risque chez les patientes bipolaires (AOR 2.81 IC 95% (2.53-3.1)) (106). Une revue de la littérature a évalué les risques métaboliques maternels après exposition aux antidépresseurs, et notamment aux ISRS sans différence significative sur la prise de poids pendant la grossesse ou la survenue d'un diabète gestationnel, comparé au groupe non exposé (123).

Nous n'avons pas retrouvé de **majoration du risque de macrosomie fœtale** comme dans d'autres études (99). Notre définition était un poids de naissance >90^{ème} percentile. Dans la publication de Mei-Dan et al, lorsque le seuil était >97^{ème} percentile, un sur-risque était décrit chez les patientes bipolaires (AOR 1.29 IC 95% (1.08-1.54)), qui n'était pas retrouvé avec le seuil > 90^{ème} percentile (AOR 1.13 IC 95% (0.96-1.32)). Chez les patientes dépressives, on ne retrouvait pas de sur-risque avec le seuil > 97^{ème} percentile (AOR 1.15 IC 95% (0.96-1.38)), alors qu'un sur-risque était décrit avec le seuil >90^{ème} percentile (AOR 1.23 IC 95% (1.1-1.37)) (51). Les antipsychotiques atypiques sont associés à une prise de poids maternel et de diabète gestationnel, et peuvent expliquer ces résultats (60).

Nous avons choisi d'exclure de notre étude les IMG et les MFIU, afin de ne pas biaiser les résultats sur la prématurité. D'autant plus que toutes les IMG ont été faites pour des syndromes dépressifs majeurs et non pour des syndromes poly-malformatifs. Une étude de cohorte parmi 1633877 naissances, dont 29228 (1.79%) patientes exposées à un ISRS, ne retrouve pas de sur-risque de MFIU (124).

Nous avons retrouvé un risque accru de **détresse respiratoire** non liée à la prématurité. La littérature confirme ce sur-risque (51,108,112,116). Dans la littérature, on retrouve une association entre le trouble bipolaire et le trouble dépressif majeur, et la morbidité néonatale. Le risque de syndrome de détresse respiratoire est plus élevé chez les

patientes dépressives avec un taux de 2.2% (OR 2.6 IC 95% (2.24-3.03)), et chez les patientes bipolaires avec un taux de 1.5% (OR 1.64 IC 95% (1.13-2.39)) comparées à un groupe contrôle (1%) (51). De la même façon, dans la méta-analyse récente de Eke et al. les nouveaux-nés de mères exposées à un ISRS durant la grossesse, comparés à des patientes contrôles (dépressives non traitées ou non dépressives), avaient une majoration du risque de syndrome de détresse respiratoire (3.7% versus 1.4% ; OR ajusté 1.22 IC 95% (1.19-1.58) (52). Oberlander et al. trouvent une majoration du risque de détresse respiratoire chez les patientes dépressives traitées par un ISRS, 13.9% vs 7.8% chez les patientes dépressives non traitées (101). La méta-analyse publiée en 2014, montre également un sur-risque de détresse respiratoire en cas d'exposition aux ISRS, comparé au groupe non exposé (taux de 13.9% versus 7.8%, $P < .001$) (116).

L'exposition *in utero* à un psychotrope peut en effet retentir sur l'adaptation néonatale avec pour conséquence la survenue d'un syndrome d'imprégnation ou de sevrage (8,15). Le nouveau-né peut ainsi être imprégné par certains médicaments pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, puis des signes de syndrome de sevrage peuvent apparaître. Les symptômes d'imprégnation néonatale sont le plus souvent transitoires et analogues aux effets pharmacologiques attendus du traitement maternel et/ou aux effets indésirables décrits chez l'adulte. Les signes cliniques surviennent dans les premiers jours suivant la naissance, avec un délai de survenue dépendant de la demi-vie de chaque molécule. Un arrêt brutal d'un traitement juste avant l'accouchement favorise la survenue d'un syndrome de sevrage néonatal (19). Sous antidépresseurs (ISRS, IRSNa, tricycliques), les principaux signes décrits dans les 24-48 heures sont neurologiques avec des trémulations (hyperexcitabilité), irritabilité, agitation, troubles du sommeil ou de l'alimentation, troubles du tonus, puis des troubles respiratoire (détresse respiratoire ou tachypnée) et plus rarement des convulsions (17,19,46,88). La distinction entre sevrage et imprégnation est difficile à établir cliniquement. En effet ces symptômes évoquant plutôt un sevrage peuvent également exprimer une imprégnation sérotoninergique, on parle ainsi de « poor neonatal adaptation syndrome » ou « postnatal adaptation syndrome » que l'on peut traduire par « troubles de l'adaptation néonatale ». Une méta-analyse montre qu'en cas d'exposition à un antidépresseur et particulièrement à un ISRS en fin de grossesse, le risque d'apparition de ce tableau est cinq fois plus important qu'en l'absence de traitement (OR 5.13 IC 95% (2.86-9.21), et l'OR pour la survenue de trémulations est de 7.89 (IC 95% (3.33-18.73)) (46). D'autres études confirment ces résultats (41,107). Dans la majorité des cas, ce sont des symptômes peu

sévères et transitoires, et ne nécessitent pas de prise en charge médicamenteuse (soins de nursing). Dans notre étude, la survenue d'un syndrome d'imprégnation et/ou de sevrage a été notifiée lorsqu'il était décrit par le pédiatre dans le dossier médical uniquement chez les patientes qui ont poursuivi leur traitement jusqu'à l'accouchement. Dans la littérature, un trouble de l'adaptation néonatale est décrit dans 30% des cas en cas d'exposition *in utero* aux ISRS (125). Le taux de 7.8% de notre étude regroupe les patientes sous antidépresseurs et/ou thymorégulateurs poursuivi jusqu'à l'accouchement. Néanmoins, nous n'avons pas évalué la part liée aux autres traitements psychotropes tels que les anxiolytiques notamment les benzodiazépines, ou les hypnotiques. Ceci peut constituer un facteur de confusion étant donné que les symptômes d'une mauvaise adaptation néonatale (« poor neonatal adaptation » ne sont pas spécifiques et sont similaires entre les antidépresseurs, les antipsychotiques et les benzodiazépines (20). Il est par ailleurs fondamental d'éliminer les diagnostics différentiels tels qu'une infection sous-jacente ou une pathologie neurologique. Une surveillance appropriée de ces troubles doit être mise en place. Il paraît judicieux d'établir des protocoles spécifiques de prise en charge dans les salles de naissances et dans les services de néonatalogie, guidant sur la détection, la surveillance et la prise en charge des troubles d'adaptation néonatale (19), et de proposer une surveillance mère-enfant rapprochée dans une unité dédiée (20) afin d'avoir une période de surveillance d'au moins 48-72heures. Si des symptômes néonataux sont présents, il est conseillé de garder le nouveau-né en observation jusqu'à la résolution complète des symptômes (17). Cette surveillance peut être réalisée par les infirmières entraînées sous contrôle des pédiatres, en ayant notamment recours au score de Finnegan toutes les 8 heures (47). Dans la majorité des cas, ce sont des symptômes peu sévères et transitoires, et ne nécessitent pas de prise en charge médicamenteuse, mais des soins de nursing en minimisant les stimuli environnementaux, respecter et favoriser le sommeil, des tétées fréquentes pour un apport calorique suffisant, une surveillance de la prise de poids, le peau à peau... (17–20). De plus, concernant le taux de survenue de syndrome d'imprégnation et/ou de sevrage, il y a toujours un biais d'informations liées à la bonne observance des traitements par les patientes. On ne peut pas savoir avec certitude si le traitement prescrit a bien été pris par la patiente. Certaines études de faible effectif ne retrouvent pas de différence sur le taux de trouble de l'adaptation néonatale après exposition aux antidépresseurs avec un taux de 7% (118).

Dans la cohorte suédoise, le score d'APGAR n'était pas significativement plus bas chez les patientes bipolaires traitées. Dans notre étude il est significativement plus bas dans le

groupe exposé uniquement à 1 minutes (8.4 versus 8.9), et non significativement différent à 5 et 10 minutes. D'autres études retrouvent un score d'APGAR diminué en cas d'exposition aux antidépresseurs (108,109). D'autres études ne retrouvent pas de score d'APGAR diminué chez les patientes bipolaires (99).

Nous n'avons pas retrouvé de **sur-risque d'hypoglycémie** néonatale dans le groupe exposé. Certaines études retrouvent une majoration de ce risque en cas de prise d'antidépresseurs (28,108). Nous n'avons pas retrouvé de sur-risque de convulsions néonatales. Un sur-risque de convulsions est décrit dans la littérature après exposition aux ISRS parmi une cohorte de 23280 patientes, avec une estimation d'un cas de convulsion pour 117 nouveau-nés exposés à un ISRS, avec un lien fort entre la durée d'exposition à l'ISRS et la survenue de convulsions (102). Aucun décès néonatal n'a eu lieu dans notre étude. L'étude de cohorte de Stephansson et al, parmi 29228 patientes exposées à un ISRS, ne retrouve pas de sur-risque de mortalité néonatale ou post-natale (124).

Il est primordial d'anticiper la prise en charge néonatale pendant la grossesse, en raison de ce risque accru de détresse respiratoire non lié à la prématurité. Il serait souhaitable que les patientes présentant une pathologie psychiatrique traitée par des psychotropes, et notamment des antidépresseurs ou des thymorégulateurs, soient orientées vers des maternités qui ont l'habitude de prendre en charge ce genre de pathologie, mais pas nécessairement des maternités de type 3. Les équipes obstétrico-pédiatrique doivent être informées du risque d'effets indésirables secondaires aux traitements chez le nouveau-né (13). Dans notre étude les nouveaux-nés de mère exposées sont significativement plus hospitalisées en néonatalogie (30.8% d'entre eux) et notamment en UME (28.3%). Dans la littérature on retrouve cette majoration du risque d'hospitalisation en unité de soins intensifs néonatal chez les nouveau-nés exposés aux ISRS (41,107,115).

L'analyse en sous-groupe, montre que suite à un arrêt du traitement au premier trimestre, il y a eu 43.90% de décompensation pendant la grossesse avec un OR à 1,95 IC95 (1,28-2,97) ($p < 0.01$). Ainsi, les patientes dont le traitement est arrêté au premier trimestre, ont deux fois plus de risque de décompenser pendant la grossesse. Parmi les patientes qui ont décompensé au cours de la grossesse, 58% d'entre elles sont des patientes dont le traitement a été arrêté au premier trimestre. On réalise ici l'importance du maintien de l'équilibre thymique pendant la grossesse car la principale cause de décompensation est l'arrêt du

traitement au premier trimestre de la grossesse. Beaucoup de patientes arrêtent spontanément leur traitement au premier trimestre (33). La littérature confirme que le risque de décompensation dépressive durant la grossesse et dans le *post partum*, est d'autant plus important que le traitement est interrompu brutalement, et ce risque est 5 fois plus grand en cas d'arrêt du traitement comparé à sa poursuite (86). Parmi les 201 patientes, 70.6% d'entre elles étaient sous ISRS ou IRSNa, et 86 (43%) ont eu une rechute dépressive majeure pendant la grossesse dont 50% au premier trimestre. Parmi les 82 patientes qui ont maintenu leur traitement pendant la grossesse, 21 (26%) ont décompensé, versus 44 (68%) des 65 patientes qui ont arrêté leur traitement. Les patientes qui ont majoré ou arrêté leur traitement pendant la grossesse, décompensent plus rapidement que celles qui ont maintenu ou diminué leur traitement. En cas d'arrêt du traitement, sa réintroduction diminue le risque de décompensation, mais ce risque reste toujours supérieur au risque de décompensation des patientes ayant maintenu leur traitement. Aucun lien n'a été trouvé entre l'ethnie, le niveau éducatif du partenaire, le traitement antidépresseur, et la rechute dépressive pendant la grossesse. Par ailleurs les patientes âgées de plus de 32 ans, ont une réduction du risque de décompensation de 60% comparées aux patientes de moins de 32 ans. La pathologie dépressive durant depuis plus de 5ans, et un antécédent de plus de 4 rechutes dépressives sont associés à une majoration du risque de décompensation dépressive (OR 2.7 IC 95% (1.5-4.7)). Nos résultats et cette étude indiquent que la grossesse ne protège donc pas d'une décompensation dépressive majeure (86). Il faut informer clairement les patientes du risque de décompensation en cas d'arrêt du traitement. D'après Viguera et al. les patientes bipolaires sous thymorégulateurs qui arrêtent leur traitement ont deux fois plus risques de rechute post-natale. Les rechutes sont quatre fois plus rapides et les épisodes sont cinq fois plus longs qu'en dehors de la période périnatale, d'où l'importance du maintien du thymorégulateur pendant la grossesse (98). Dans une méta-analyse récente, les auteurs rapportent un taux de décompensation post-natale plus élevé parmi les patientes bipolaires non traitées pendant la grossesse, comparées aux patientes bipolaires ayant un traitement thymorégulateur (66% versus 23%) (95). Les 3 premiers mois du *post partum* constituent la période la plus à risque. Ainsi le maintien d'un traitement thymorégulateur pendant la grossesse protège nettement en maintenant une humeur stable en *post partum*. Un minimum de mesures préventives du risque de rechute doit ainsi être mises en place : un traitement médicamenteux pendant la grossesse et après l'accouchement, organiser les modalités d'accouchement en accord avec la patiente, dépister les signes prodromaux de rechutes le plus précocement possible, une évaluation néonatale de l'exposition *in utero* au traitement, les modalités d'allaitement, le respect du

temps de sommeil et du rythme circadien, limiter les situations de stress... (95). Enfin, 19.9% des patientes exposées de notre étude ont décompensé pendant la grossesse, et 48% d'entre elles ont nécessité une hospitalisation en psychiatrie ou en maternité.

Dans une étude de cohorte canadienne, la prévalence d'utilisation des antidépresseurs passe de 6.6% avant la grossesse, à 3.7% au premier trimestre de la grossesse ($p < 0.01$) et continue de décroître au deuxième (1.6%) et au 3^{ème} trimestre (1.1%) (100). Dans notre étude, le traitement a été arrêté dans sa totalité dans 1.3% des cas en pré-conceptionnel, 26.3% et 12.2% des cas respectivement aux premier et 2^{ème}/3^{ème} trimestres. Le traitement antidépresseur ne doit pas être arrêté dans l'urgence pendant la grossesse. Enfin, dans une cohorte de 23280 patientes sous antidépresseurs avant la grossesse, 75% d'entre elles l'ont arrêté en pré-conceptionnelle ou au premier trimestre de la grossesse, et seules 10.7% l'ont maintenu pendant la grossesse (102).

Il y a peu d'étude qui indiquent la répartition précise des différents types d'antidépresseurs. Les ISRS sont les antidépresseurs prescrits en première intention durant la grossesse (14,17,18,83,102). Ceci se confirme dans notre étude où 69% des patientes exposées étaient sous ISRS en péri-conceptionnel, 15.4% étaient sous IRSNa et 5.8% sous tricycliques. De façon analogue, un taux de 64.4% de patientes sous ISRS est retrouvé parmi 3587 patientes par Ramos et al (100), 12.3% sous IRSNa et 12.1% sous tricycliques. D'autre part, la Paroxétine, la Sertraline et la Venlafaxine sont majoritairement prescrits dans cette étude (34.2%, 12.7%, 12.3% respectivement). Dans notre population l'Escitalopram, la Paroxétine, la Sertraline et la Venlafaxine sont le plus prescrits (18.6%, 18%, 14.7% et 14.7% respectivement). En cas de prescription de tricycliques, l'Amitriptyline est celui qui est toujours prescrit avec une prévalence globale de 5.8% (8.6% dans la publication de Ramos et al. (100). Au premier trimestre, il y a eu 11.5% d'adaptation de traitement avec soit un changement de molécule et/ou une adaptation de posologies, et un arrêt de traitement chez 26.3% des patientes exposées. Un taux de 4.7% de changement de molécule au premier trimestre est rapporté par Ramos et al. La prescription des antidépresseurs semble être en accord avec les recommandations disponibles (9,13,21). Une revue de la littérature récente recommande de ne pas changer d'antidépresseurs durant la grossesse ou pour l'allaitement, car il n'y a pas d'évidence claire sur la supériorité du profil de sécurité d'une molécule comparé aux autres, et ceci expose aux risques de rechutes (18).

Il est primordial que tous les professionnels s'accordent et harmonisent leur discours aux patientes (13). L'objectif est d'arriver à une décision thérapeutique pluridisciplinaire concertée avec la patiente, basée sur une communication claire. Il est impératif de traiter une dépression anténatale. Le risque néonatal lié à la dépression maternelle non traitée ne serait pas négligeable par rapport au risque du médicament lui-même. Par ailleurs, ne pas traiter la pathologie psychiatrique chronique durant la grossesse peut être à l'origine d'un stress maternel associé à une élévation de la cortisolémie, qui se répercuterait sur l'expression du nouveau-né, et pourrait induire un trouble du lien et de l'attachement mère-enfant (8,19,20). L'arrêt du traitement médicamenteux ne doit pas être envisagé en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs ou récidivants, de psychose, de troubles bipolaires, et en cas d'antécédent de tentative de suicide, le risque de décompensation étant considérable (14). Les situations cliniques où la poursuite d'un antidépresseur est primordiale sont les antécédents de dépressions sévères anténatales, ou en *post partum*, l'existence d'idées suicidaires pendant la grossesse, et des hautes doses d'antidépresseurs (52). Les troubles bipolaires sévères nécessitent une surveillance rapprochée, et un traitement thymorégulateur de fond pendant la grossesse et en *post partum*, avec une évaluation régulière de son efficacité et de sa tolérance, afin de prévenir des rechutes (87).

Dans la population exposée, l'analyse en sous-groupe des patientes présentées au staff MPS (n=27) versus celles non présentées (n=129), montre une durée d'hospitalisation en *post partum* significativement plus longue, 9.15 versus 6.53 jours ($p<0.01$), et le taux de décompensation est plus important, 44% versus 15% ($p<0.01$). Ainsi, ce sont les patientes les plus graves qui sont présentées au staff MPS. Le staff ne protège donc pas de la décompensation mais permet de mieux prendre en charge les patientes en cas de problème, et permet de faire circuler l'information. Dans le sous-groupe des patientes non présentées au staff MPS, 14,7% décompensent. On voit ici l'importance de bien identifier les patientes à risque en début de grossesse, voir en pré-conceptionnelle. Les patientes présentées au staff MPS sont celles dont la durée de séjour est la plus longue probablement du fait qu'elles sont plus à risque car plus grave. Ainsi, elles décompensent davantage. La décompensation impliquant alors le plus souvent la présentation au staff MPS. Parmi les patientes non présentées au staff MPS, 14.7% ont malgré tout décompensé. On voit ici l'insuffisance de présentation des patientes à risque au staff MPS. En effet il y a eu un manque d'identification de ces patientes à risque dans 14.7% des cas. Le taux bas de présentation en staff MPS est peut-être lié au bon encadrement en ville, par les CMP, et que les patientes sont bien

équilibrées. Le nombre de passages au staff MPS semble très insuffisant. Toute patiente présentant une pathologie psychiatrique sous psychotropes doit être présentée au staff MPS. De plus, il faut favoriser la continuité du suivi psychiatrique entre la période pré et post-natale.

Le taux de malformations global dans le groupe exposé est de 2.6% (n=4/156) sans différence avec le groupe non-exposé. Le taux de malformations congénitales majeures dans la population générale est de 2 à 4% (14). Une communication inter-ventriculaire (CIV) a été découverte pendant la grossesse, chez une patiente sous Escitalopram arrêté dès la découverte de la grossesse. En *post partum*, une communication inter-auriculaire (CIA), une veine cave supérieure gauche, une CIV péri-membraneuses, et une aplasie des deux conduits auditifs externe avec hypoplasie de la clavicule gauche et une hernie ombilicale ont été retrouvés. Le nouveau-né a été opéré de la CIV et d'une hernie ombilicale, a été appareillé pour surdité et a un développement psychomoteur normal à 2 ans. Un séquençage du gène CHD 7 est revenu normal (excluant un syndrome CHARGE). La seconde patiente était sous Venlafaxine avec découverte pendant la grossesse de kystes des plexus choroïdes à l'échographie du deuxième trimestre avec un hydramnios idiopathique justifiant une amniocentèse qui avait mise en évidence un caryotype en mosaïque : 46 XX, 47 XXX. Les kystes des plexus choroïdes ont disparu progressivement. Le nouveau-né est né hypotrophe et pesait 2180g, très inférieur au 5^{ème} percentile. La troisième est survenue chez une patiente sous Venlafaxine pendant la grossesse avec découverte en *post partum* d'un souffle systolique permettant la découverte d'une petite CIV. Enfin le 4^{ème} cas est celui de d'une patiente sous Clomipramine pendant toute la grossesse et pour laquelle la découverte d'un souffle systolique chez le nouveau-né a permis de diagnostiquer un foramen ovale perméable et une CIV trabéculée. Le but de notre étude n'était pas d'estimer le risque malformatif lié aux antidépresseurs ou thymorégulateurs. Compte tenu du faible effectif de notre étude, aucun lien ne peut être émis avec l'exposition au traitement psychotrope. D'autres études sont accord avec nos résultats et ne montrent pas de sur-risque malformatifs secondaire aux antidépresseurs notamment aux ISRS (33,37,113,118).

La durée d'hospitalisation en *post partum* n'est pas différente dans le groupe des patientes qui ont décompensé versus celles qui n'ont pas décompensé (7.61 versus 6.82 jours p=0.31) En cas d'antécédent de dépression du *post partum* (n=12): 41.67% (5/12) ont décompensé (p=0.04). On voit ici l'importance de bien identifier les patientes à risque en

début de grossesse, voir en pré-conceptionnel. Dans le *post partum*, 13.5% des patientes ont nécessité une adaptation de leur traitement (modification de posologie ou modification de molécule) en raison de leur état thymique. Trois patientes ont été transférées en psychiatrie et cinq en unité d'hospitalisation mère-enfant. Dans le *post partum* les symptômes d'hypomanie doivent être recherchés en suites de couches (103). Une mesure préventive simple des épisodes thymiques est de favoriser le sommeil de ces patientes. Ces patientes doivent être régulièrement suivies surtout la première année en raison du risque de dépression du *post partum* (8). Les grossesses suivantes nécessitent également une attention particulière (18).

Il convient également d'aborder au cours de la grossesse le sujet de l'allaitement en collaboration avec les psychiatres et les pédiatres, afin de proposer la meilleure alternative possible en encourageant quoi qu'il en soit l'allaitement en l'absence de contre-indication (17). Les contre-indications formelles à l'allaitement maternel doivent être notifiées de manière anticipée dans le dossier obstétrical. En cas de traitement psychotrope pendant la grossesse, on pourrait également proposer une consultation pédiatrique anténatale, afin d'informer sur les risques néonataux, et prévoir le mode d'allaitement approprié au cas par cas (13).

Il est de plus essentiel d'anticiper la sortie de la mère et du nouveau-né de l'unité de suites de couches ou de l'UME, car les hospitalisations sont le plus souvent prolongées, supérieures à 48 heures. L'UME est une option privilégiée pour les situations les plus délicates au niveau psychiatrique (13). Des séjours plus longs à la maternité d'au moins 48 heures, sont en effet souvent nécessaires afin de bien évaluer l'humeur des patientes par des entretiens psychiatriques, de détecter des troubles de l'adaptation néonatale, ainsi que de s'assurer du bon déroulement de l'allaitement (15,17). De plus, nous avons retrouvé une différence significative sur les modalités de sortie avec 33% de sortie en HAD dans le groupe exposé, et plus de 50% en moins dans le groupe non exposé (14.7%). Les patientes qui ne sont pas prises en charge en HAD, sont dans la plupart des cas, suivies par le réseau PRADO, qui est le Programme d'Accompagnement du retour à Domicile des patients, destiné aux femmes qui le souhaitent, dès que l'hospitalisation en maternité n'est plus nécessaire. Il s'appuie sur la prise en charge à domicile de la mère et de son enfant par la sage-femme libérale (126). L'HAD et le réseau PRADO proposent un support aux parents même à la sortie de la maternité, et occupent ainsi une place notable dans la surveillance des troubles thymiques dans le *post partum* qui est absolument nécessaire dans ce contexte (7). D'autre part, il faut également anticiper un éventuel signalement à la CRIP et préparer une OPP si elle

est indiscutable et indispensable. Il faut aussi anticiper les structures d'aval pour les situations les plus sévères. Il faut par ailleurs souligner l'importance du maintien du lien mère-enfant, et de tout faire pour éviter la séparation mère-enfant : maintenir l'équilibre thymique maternel en pré-natal et en *per partum*, éviter les décompensations et les placements maternels, anticiper la prise en charge néonatale en UME (plutôt qu'en néonatalogie en urgence) ...

L'éducation de tous les acteurs de soins médicaux et paramédicaux impliqués dans la prise en charge de ces patientes avec une pathologie psychiatrique chronique est déterminante. La formation sur les spécificités de la pathologie sous-jacente, et sur son évolution pendant la grossesse, et surtout ne pas avoir une attitude de stigmatisation sont capitaux (122). Le gynécologue-obstétricien occupe une place prépondérante, et doit impérativement avoir une compréhension précise de la prise en charge de la pathologie dépressive ou bipolaire, pendant la grossesse. Dans la plupart des cas, il est le premier et parfois le seul contact médical de jeunes patientes dans le système de soins (7). Une revue de la littérature montre qu'un jeune âge maternel, l'antécédent de dépression, l'anxiété maternelle, les facteurs relationnels, la couverture sociale, un faible revenu et niveau d'éducation, le tabagisme, le célibat, une grossesse non programmée et surtout, le stress de la vie quotidienne, le manque de soutien social et les violences conjugales, sont les principaux facteurs de risques de symptômes dépressifs pendant la grossesse (18,127). Ces facteurs sont facilement identifiables en antépartum et à chaque consultation de suivi obstétrical. Le collège américain des gynécologues et obstétriciens recommandent de dépister un syndrome dépressif à chaque trimestre de la grossesse (6).

En pré-conceptionnel, il n'y a eu que très peu d'adaptation, malgré que planifier la grossesse devrait être une priorité (87). Il est important d'anticiper en pré-conceptionnel afin d'adapter le traitement en fonction de la balance bénéfices-risques, et proposer un plan de traitement (7,14–16,80,89). L'adhérence de la patiente est capitale. Dans la littérature, il est rapporté un taux de planification de grossesse bas (32.8% versus 78.1%) et une fréquence importante de grossesse non programmées (37.7% versus 9.6%), parmi les patientes bipolaires, comparé à un groupe contrôle (128). Une grossesse non programmée expose au risque tératogène lié à l'exposition *in utero* au traitement, au risque de fausse-couche, au risque de rechute thymique en cas d'arrêt brutal du traitement chronique, mais également une répercussion possible sur l'équilibre mentale des patientes (stigmatisation sociale, charge économique) qu'il ne faut pas méconnaître (128). Dans notre étude 85% des grossesses dans

le groupe exposé sont souhaitées, et pourraient donc être programmées en ayant notamment recours à la consultation pré-conceptionnelle dans une optique de prise en charge multidisciplinaire, dans le cadre d'un réseau de soins, pour pouvoir adapter de façon optimale le traitement et de s'assurer de l'euthymie de la patiente (14,61). En effet, s'assurer de la stabilité thymique de ces patientes est un des principaux enjeux de la prise en charge pour le clinicien, tout en évaluant la balance bénéfico-risque du traitement de manière personnalisée. Le clinicien doit être le plus transparent possible sur cette évaluation avec la patiente et sa famille (89). La surveillance de ces patientes doit être réalisée de manière conjointe avec le psychiatre référent (7). Parmi 6.7 million de grossesses aux Etats-Unis en 2006, 49% étaient non programmées (129). Les patientes en âge de procréer, ainsi que leurs familles doivent être informés et éduqués sur les risques liés à leur pathologie psychiatrique pendant la grossesse, et les risques liés au traitement (notamment tératogène) (7,18,61). Il ne faut ne pas arrêter brutalement le traitement, ni sous-traiter et ne pas hésiter à augmenter les doses en cas d'inefficacité. Il faut privilégier la monothérapie et la dose minimale efficace, et ne pas diminuer la posologie avant l'accouchement (17). Pendant la grossesse, le suivi doit être régulier et renforcé avec construction d'une alliance thérapeutique en pré-partum (13,19). L'accent doit être mis sur l'importance d'un mode de vie sain avec un équilibre alimentaire, un contrôle de l'IMC, et des soins prénataux continus (14).

Selon l'ANSM, il persiste un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France. Ainsi, 1333 grossesses débutées en 2014 ont été exposées à l'acide valproïque, et 51512 femmes en âge de procréer ont été exposées à l'acide valproïque au premier trimestre 2016. Parmi les grossesses exposées à l'acide valproïque au cours de la période 2007-2014, le traitement était majoritairement arrêté au cours du premier trimestre dans les troubles bipolaires (15% des grossesses exposées au 2ème trimestre et 14% au 3ème trimestre) (64,73). Dans notre étude, il y a eu 6 arrêts pré-conceptionnels de l'acide valproïque, un arrêt au premier trimestre de la grossesse, un arrêt à 28 SA, et une patiente qui a poursuivi le traitement pendant la grossesse. Ainsi, la prescription d'acide valproïque persiste chez les psychiatres qui prennent en charge des femmes jeunes en âge de procréer.

Dans notre population, les pratiques obstétricales sont connues, contrairement aux données sur registres où les traitements et les pathologies sont mal identifiées. Dans le service, nous ne recommandons pas de fenêtre thérapeutique pendant la grossesse lorsque la

patiente est bien équilibrée sur le plan thymique. Le suivi doit être multidisciplinaire de manière conjointe entre l'obstétricien et le psychiatre référent. Il faut identifier les patientes à risque en début de grossesse, voir lors d'une consultation pré-conceptionnelle qui doit être encouragée. Une équipe doit être dédiée pour la prise en charge de ces patientes, après discussion au sein du staff médico-psycho-social (sage-femme, psychologue, assistante sociale...). Le suivi MPS doit être proposé à toute patiente sous traitement psychotrope. Nous ne recommandons pas de politique de déclenchement systématique des patientes dépressives ou bipolaires stables et bien équilibrées en fin de grossesse. Ceci permet de limiter la prématurité induite, et la iatrogénie.

Les principales forces de notre étude sont qu'il s'agit d'une étude exposée-non exposée appariée sur la parité, avec un nombre important de patientes, réalisée sur des dossiers obstétricaux et néonataux consultés aux archives. Les informations précises concernant la pathologie psychiatrique maternelle, le détail des traitements psychotropes, et les facteurs confondants tels que l'IMC, la consommation de toxiques ont été rapportés.

Les faiblesses sont constituées par le faible effectif des deux groupes, le caractère rétrospectif et monocentrique. En effet, le caractère unicentrique de notre étude ne permet pas un recrutement important de patientes ce qui entraîne un manque de puissance. De plus, dans notre étude, le manque de puissance statistique liée au nombre de sujets insuffisant et du caractère monocentrique de l'étude, pourrait éventuellement expliquer l'absence de différence sur le critère de jugement principal.

Enfin, il existe des biais. Premièrement un **biais d'information** lié à la difficulté de colliger les données relatives au traitement des patientes en terme d'observance, de posologie ou encore les traitements associés, et lié à l'insuffisance de communication entre les différentes spécialités (courriers...). Concernant **la validité interne**, dans notre maternité de niveau 3 avec un taux important de patientes qui accouchent prématurément et de PAG, il aurait pu y avoir une sur-représentation dans le groupe contrôle des PAG et de la prématurité. Hors, la prévalence de la prématurité dans le groupe témoin est de 8% (de manière semblable à la population générale), ainsi que la prévalence des PAG dans le groupe témoin qui est de 6% (proche de la population générale). De ce fait, le biais de sélection est faible pour notre critère de jugement principal évaluant le taux de prématurité et de PAG. Donc, le biais de sélection et « l'effet centre » semblent ainsi limités dans notre étude. Par ailleurs, l'existence

d'un groupe contrôle permet de limiter les facteurs de confusion. Nos deux groupes n'étaient pas exactement identiques et n'étaient pas comparables sur l'âge, l'IMC, le tabagisme, l'ethnie et la toxicomanie. Ce qui entraîne un biais de confusion. En effet, les patientes dans le groupe exposé sont plus âgées, plus corpulentes, consomment plus de toxiques et sont d'avantages caucasiennes. Nous retrouvons ces différences dans l'analyse univariée, mais plus dans l'analyse multivariée intégrant ces facteurs, dans les facteurs d'ajustement.

Concernant la validité externe, nous avons une grande différence entre la population éligible à l'inclusion à partir de la base de données initiale, et le nombre de patientes finalement incluses car peu répondaient aux critères d'inclusion. Ceci est dû à la consultation précise des dossiers obstétricaux qui permet d'identifier les patientes véritablement traitées et les plus à risques. Contrairement aux études sur registres qui inclus l'ensemble des patientes sans connaître les patientes traitées de celles non traitées. La prévalence du groupe de patientes que l'on étudie est faible de 0.76% (156 /20584). Il s'agit d'une population particulière avec une pathologie psychiatrique chronique traitée pendant la grossesse. Les résultats sont issus de cette population très sélectionnée, il semble ainsi difficile de les extrapoler aux études où la prévalence est de 10% (études sur registre). De plus, nous n'avons pas trop de critères d'exclusion ce qui permet une meilleure validité externe.

V. CONCLUSION

Les pathologies dépressives et bipolaires fréquentes chez la femme enceinte, impliquent une attention particulière, spécifique et adaptée, de la part des gynécologues obstétriciens, sages-femmes, pédiatres, et psychiatres. Les complications obstétricales (RCIU, prématurité) ne semblent pas accrues chez ces patientes. En revanche, il est essentiel d'éduquer la patiente sur le maintien de son traitement et établir une relation de confiance, afin de la rassurer et de répondre à ses craintes. Il est en effet fondamental de ne pas méconnaître les risques de décompensation, et surtout en *post partum*, liés à l'arrêt d'un traitement psychotrope. Assurer la stabilité thymique de ces patientes est donc un des principaux enjeux de la prise en charge pour le clinicien, tout en évaluant la balance bénéfice-risque du traitement de manière personnalisée. La surveillance de ces patientes doit être réalisée de manière conjointe et coordonnée avec le psychiatre référent, les sages-femmes, les psychologues, les assistantes sociales...

Evaluer la balance bénéfices risques d'un traitement pendant la grossesse est une tâche difficile. Le dilemme est de continuer le traitement tout au long de la grossesse et d'accepter les potentiels risques fœtaux et néonataux, ou d'arrêter le traitement qui expose ainsi à une décompensation de la pathologie psychiatrique. Une réflexion pluridisciplinaire est nécessaire dans la décision de modification ou d'arrêt de psychotropes aussi bien pendant la grossesse que pour l'allaitement. Les réunions de concertations pluridisciplinaires, les consultations pré-conceptionnelles, et le travail en réseau doivent constituer le socle de la prise en charge de ces patientes à risque du fait de leur pathologie psychiatrique chronique.

Principaux messages à retenir

- Importance de la consultation pré-conceptionnelle en cas de pathologie psychiatrique chronique
- La décision de maintenir ou d'arrêter un traitement pendant la grossesse doit être discutée en tenant compte de la balance bénéfico-risque, dans le cadre d'une relation de confiance après constitution d'une alliance thérapeutique entre la patiente et les soignants
- Proposer une évaluation néonatale de l'exposition *in utero* au traitement
- Le risque de rechute doit être prévenu par le maintien et l'adaptation d'un traitement médicamenteux efficace pendant la grossesse et après l'accouchement
- Ne pas faire de fenêtre thérapeutique pendant la grossesse lorsque la patiente est bien équilibrée sur le plan thymique
- Dépister les signes prodromaux de rechutes le plus précocement possible
- Instaurer un suivi multidisciplinaire
- Toute patiente présentant une pathologie psychiatrique sous psychotropes doit être présentée à une réunion multidisciplinaire médico-psycho-sociale, afin d'optimiser la prise en charge de la patiente de façon individualisée
- Importance de la prise en charge par une équipe spécialisée dédiée (sage-femme, psychologue, assistante sociale...)
- Proposer des cours de préparation de la naissance
- Proposer un soutien psychologique
- Les modalités de prise en charge de la grossesse et du nouveau-né doivent être précisées dans le dossier
- Pas d'intérêt à une politique de déclenchement systématique des patientes dépressives ou bipolaires stables et bien équilibrées en fin de grossesse
- Anticiper et organiser en prénatal les modalités de prise en charge en *post partum* de la mère et du nouveau-né
- Aborder au cours de la grossesse le sujet de l'allaitement en collaboration avec les psychiatres et les pédiatres, afin de proposer la meilleure alternative possible en encourageant l'allaitement en l'absence de contre-indication. Les décisions doivent être notifiées de manière anticipée dans le dossier obstétrical.
- Surveiller et identifier les signes de sevrage ou d'imprégnation néonatale, par des soignants formés
- Souligner l'importance du maintien du lien mère-enfant, et de tout faire pour éviter la séparation mère-enfant
- En suite de couches : respecter le temps de sommeil et le rythme circadien, limiter les situations de stress...
- Eviter les hospitalisations très prolongées liées à des problèmes organisationnels et réduire les durées d'hospitalisations. Pour cela anticiper les modalités de sorties à domicile ou en structures d'aval, ainsi que les situations qui nécessitent un placement maternel ou de l'enfant

VI. Bibliographie

1. Collège national des universitaires en psychiatrie. Référentiel de psychiatrie. Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie. Collection « L'officiel ECN » Presses universitaires François-Rabelais. 2014. Available from: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
2. Beck F, Guignard R. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. *Santé Homme* 2012 ;(421):43-5.
3. Haute Autorité de santé Recommandations de bonnes pratiques. Episode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en premier recours. 2014. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/note_cadrage_episode_depressif_premier_recours_version_validee_par_le_college_-_mai_2014.pdf
4. Organisation mondiale de la santé. CIM-10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Genève: OMS; 1993.
5. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Arlington: APA; 2013.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women. ACOG Committee Opinion No. 343: psychosocial risk factors: perinatal screening and intervention. *Obstet Gynecol.* 2006 Aug;108(2):469-77.
7. Yonkers KA, Vigod S, Ross LE. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol.* 2011 Apr;117(4):961-77.
8. Stewart DE. Clinical practice. Depression during pregnancy. *N Engl J Med.* 2011 Oct 27;365(17):1605-11.
9. A. Kipman. Règles de prescription des psychotropes pendant la grossesse. EMC. 2009.
10. Haute Autorité de santé Fiche mémo. Patient avec un trouble bipolaire: repérage et prise en charge initiale en premier recours. 2015. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche_memo_rapport_elaboration_trouble_bipolaire_mel.pdf
11. Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landén M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2016 May;195:50-6.
12. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment of bipolar disorder: an update (2014)]. *L'Encephale.* 2015 Feb;41(1):93-102.
13. Bascoul C, Franchitto L, Parant O, Raynaud J-P. [Psychotropic drugs during pregnancy and lactation: development practice]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2015 Mar;44(3):271-83.

14. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Oct;31(5):403–13.
15. Koren G, Nordeng H. Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3):157–63.
16. Huang H, Coleman S, Bridge JA, Yonkers K, Katon W. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Feb;36(1):13–8.
17. Hudak ML, Tan RC, COMMITTEE ON DRUGS, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2): e540-560.
18. Vigod SN, Wilson CA, Howard LM. Depression in pregnancy. *BMJ*. 2016 Mar 24;352: i1547.
19. Vauzelle C, Elefant E, Vert P. Médicaments et grossesse : aspects néonataux. *Rev Médecine Périnatale*. 2014 Mar 1;6(1):29–38.
20. Kieviet N, Dolman KM, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1257–66.
21. Lecrat.fr. Antidépresseurs, grossesse et allaitement. Available from: https://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15
22. Hemels MEH, Einarson A, Koren G, Lanctôt KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2005 May;39(5):803–9.
23. Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, Poulsen HE, Jimenez-Solem E. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):655–61.
24. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1728 p.
25. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther*. 2007 May;29(5):918–26.
26. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Jensen JK, Afzal S, et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(3).
27. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol*. 2011 Jul;118(1):111–20.
28. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010 Oct;40(10):1723–33.

29. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Dec;106(6):1289–96.
30. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ.* 2009 Sep 23;339: b3569.
31. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Mar;88(3):159–70.
32. Bérard A, Zhao J-P, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun;212(6): 795.e1-795.e12.
33. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Avorn J. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014 Sep 18;371(12):1168–9.
34. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA.* 1993 May 5;269(17):2246–8.
35. Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007 Apr;79(4):301–8.
36. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007 Jun 28;356(26):2675–83.
37. Diav-Citrin O, Ornoy A. Selective serotonin reuptake inhibitors in human pregnancy: to treat or not to treat? *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:698947.
38. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WD, Panchaud A, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2008 Jun;165(6):749–52.
39. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007 Jun 28;356(26):2684–92.
40. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 Nov;121(12):1471–81.
41. Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Dec;193(6):2004–9.
42. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and Venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ.* 2015 Apr 17;350:h1798.

43. Einarson A, Smart K, Vial T, Diav-Citrin O, Yates L, Stephens S, et al. Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*. 2012 Nov;73(11):1471.
44. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, Brochu J, Chambers C, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to Venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct;158(10):1728–30.
45. Bellantuono C, Vargas M, Mandarelli G, Nardi B, Martini MG. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol*. 2015 May;30(3):143–51.
46. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Eady A, Tomlinson G, Dennis C-L, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013 Apr;74(4): e309-320.
47. Kieviet N, van Ravenhorst M, Dolman KM, van de Ven PM, Heres M, Wennink H, et al. Adapted Finnegan scoring list for observation of anti-depressant exposed infants. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2015;28(17):2010–4.
48. Ornoy A, Koren G. Selective serotonin reuptake inhibitors in human pregnancy: on the way to resolving the controversy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Jun;19(3):188–94.
49. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):579–87.
50. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Patorno E, Gopalakrishnan C, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2142–51.
51. Mei-Dan E, Ray JG, Vigod SN. Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar;212(3): 367.e1-8.
52. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016 Nov;123(12):1900–7.
53. Ramos É, St-André M, Bérard A. Association between antidepressant use during pregnancy and infants born small for gestational age. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2010 Oct;55(10):643–52.
54. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Feb;170(2):117–24.
55. Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Nov;44(11):978–96.

56. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*. 1997 Jan 23;336(4):258–62.
57. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, et al. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA*. 2017 18;317(15):1553–62.
58. Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunskey Y, Gomes T, Vigod SN. Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA*. 2017 Apr 18;317(15):1544–52.
59. Man KKC, Chan EW, Ip P, Coghill D, Simonoff E, Chan PKL, et al. Prenatal antidepressant use and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: population based cohort study. *BMJ*. 2017 May 31;357: j2350.
60. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother*. 2004 Aug;38(7–8):1265–71.
61. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*. 2010 May;36(3):518–44.
62. Le crat.fr. Neuroleptiques/antipsychotiques et grossesse. https://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15.
63. Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA, Freeman MP, Sosinsky AZ, Moustafa D, et al. Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics: Current Data From the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2016 Mar 1;173(3):263–70.
64. ANSM. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France. Avril 2017.
65. Le crat.fr. Thymorégulateur. http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=886.
66. Giles JJ, Bannigan JG. Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des*. 2006;12(12):1531–41.
67. Sutter-Dallay A-L. Le lithium et la grossesse. <https://www-em--prem-com/frodon-biusante/parisdescartes/fr/data/revues/00034487v172i3S0003448714000626> [Internet]. 2014 Jul 6 [cited 2017 Jul 3]; Available from: <https://www-em--premium-com.frodon-biusante.parisdescartes.fr/article/900604/resultatrecherche/4>
68. Weinstein MR. The international register of lithium babies. *Drug Inf J*. 1976 Sep;10(2):94–100.
69. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2012 Feb 25;379(9817):721–8.

70. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 4:42–55.
71. ANSM. Malformations congénitales et troubles neuro-développementaux chez les enfants nés de mères traitées par valproate et ses dérivés (Dépakine® et génériques, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide®) pendant la grossesse - Questions/Réponses (26/05/2015).
72. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24;309(16):1696–703.
73. ANSM. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM aout 2016.
74. Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) : risque d'issues anormales de grossesse - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-risque-d-issues-anormales-de-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
75. Minick G, Atlas M, Paladine H. Clinical inquiries. What's the best strategy for bipolar disorder during pregnancy? *J Fam Pract*. 2007 Aug;56(8):665–8.
76. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012 May 22;78(21):1692–9.
77. Austin M-P, Kildea S, Sullivan E. Maternal mortality and psychiatric morbidity in the perinatal period: challenges and opportunities for prevention in the Australian setting. *Med J Aust*. 2007 Apr 2;186(7):364–7.
78. Evans J, Heron J, Francomb H, Oke S, Golding J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ*. 2001 Aug 4;323(7307):257–60.
79. National Institute for Health Care and Excellence. NICE pathways for common mental disorders in primary care. 2013; <http://pathways.nice.org.uk/pathways/common-mentalhealth-disorders-in-primary-care/common-mental-health-disorders-in-primary-careoverview>.
80. Apter G, Devouche E, Becquemont L. Impact of pregnancy on psychotropic medication prescription: a French cohort study. *Thérapie*. 2015 Jun;70(3):251–7.
81. Munk-Olsen T, Gasse C, Laursen TM. Prevalence of antidepressant use and contacts with psychiatrists and psychologists in pregnant and postpartum women. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Apr;125(4):318–24.
82. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, Osborn DPJ, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic

- primary care health records. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2016 Mar;20(23):1–176.
83. Huybrechts KF, Palmsten K, Mogun H, Kowal M, Avorn J, Setoguchi-Iwata S, et al. National trends in antidepressant medication treatment among publicly insured pregnant women. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Jun;35(3):265–71.
 84. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):51. e1-8.
 85. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Feb;198(2): 194.e1-5.
 86. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006 Feb 1;295(5):499–507.
 87. Larsen ER, Saric K. Pregnancy and bipolar disorder: the risk of recurrence when discontinuing treatment with mood stabilisers: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr*. 2016 Nov 17;1–8.
 88. Susser LC, Sansone SA, Hermann AD. Selective serotonin reuptake inhibitors for depression in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):722–30.
 89. Wald MF, Muzyk AJ, Clark D. Bipolar Depression: Pregnancy, Postpartum, and Lactation. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Mar;39(1):57–74.
 90. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):543–52.
 91. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry*. 2011 Nov;168(11):1179–85.
 92. van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EAM, Hovens JGFM, Walther FJ. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev*. 2012 Jun;88(6):375–8.
 93. Jones I, Craddock N. Bipolar disorder and childbirth: the importance of recognising risk. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2005 Jun;186:453–4.
 94. Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Feb;66(2):189–95.
 95. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Feb 1;173(2):117–27.

96. Akdeniz F, Vahip S, Pirildar S, Vahip I, Doganer I, Bulut I. Risk factors associated with childbearing-related episodes in women with bipolar disorder. *Psychopathology*. 2003 Oct;36(5):234–8.
97. Grof P, Robbins W, Alda M, Berghoefter A, Vojtechovsky M, Nilsson A, et al. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000 Dec;61(1–2):31–9.
98. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec;164(12):1817–1824; quiz 1923.
99. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 2012 Nov 8;345: e7085.
100. Ramos E, Oraichi D, Rey E, Blais L, Bérard A. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2007 Sep;114(9):1055–64.
101. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):898–906.
102. Hayes RM, Wu P, Shelton RC, Cooper WO, Dupont WD, Mitchel E, et al. Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jul;207(1):49. e1-9.
103. Heron J, McGuinness M, Blackmore ER, Craddock N, Jones I. Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Feb;115(3):348–53.
104. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. 2010 Aug 9;58(24):1–85.
105. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Mar;210:217–24.
106. Lee H-C, Lin H-C. Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: a nationwide population-based study. *J Affect Disord*. 2010 Feb;121(1–2):100–5.
107. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1010–5.
108. Källén B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Apr;158(4):312–6.

109. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, Vonderporten EH, Roerecke M, Rehm J, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013 Apr;70(4):436–43.
110. Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Oct 28;16(1):331.
111. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Brandlistuen RE, Ystrom E, Koren G, Nordeng H. Effect of prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) exposure on birthweight and gestational age: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol*. 2016 Dec 1;45(6):2018–29.
112. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants: population-based study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2008 May;192(5):338–43.
113. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA*. 1998 Feb 25;279(8):609–10.
114. Nordeng H, van Gelder MMHJ, Spigset O, Koren G, Einarson A, Eberhard-Gran M. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Apr;32(2):186–94.
115. Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR, Vazquez DM. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2005 Sep;25(9):595–604.
116. McDonagh MS, Matthews A, Phillipi C, Romm J, Peterson K, Thakurta S, et al. Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014 Sep;124(3):526–34.
117. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr;194(4):961–6.
118. Maschi S, Clavenna A, Campi R, Schiavetti B, Bernat M, Bonati M. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Jan;115(2):283–9.
119. Ericson A, Källén B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Sep;55(7):503–8.
120. Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, Aström M, Bixo M. Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: a population-based study. *Am J Epidemiol*. 2004 May 1;159(9):872–81.

121. Suri R, Altshuler L, Helleman G, Burt VK, Aquino A, Mintz J. Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1206–13.
122. Wisner KL, Sit DKY, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF, et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry*. 2009 May;166(5):557–66.
123. Lopez-Yarto M, Ruiz-Mirazo E, Holloway AC, Taylor VH, McDonald SD. Do psychiatric medications, especially antidepressants, adversely impact maternal metabolic outcomes? *J Affect Disord*. 2012 Dec 10;141(2–3):120–9.
124. Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):48–54.
125. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Feb;127(2):94–114.
126. Haute Autorité de santé Fiche de synthèse - Sortie de maternité après accouchement: conditions et organisation du retour à domicile des mères et de leurs nouveau-nés. Mars 2014. Available from: http://onssf.odns.fr/wp-content/uploads/2015/03/HAS_fiche_de_synthese_-_sortie_de_maternite_apres_accouchement.pdf
127. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jan;202(1):5–14.
128. Marengo E, Martino DJ, Igoa A, Scápola M, Fassi G, Baamonde MU, et al. Unplanned pregnancies and reproductive health among women with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015 Jun 1;178:201–5.
129. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception*. 2011 Nov;84(5):478–85.

VII. Annexes

Annexe 1 : Grille de recueil

- Exposée / non exposée
- Appariement
- Date issue
- Age de la patiente à l'entrée, Poids Taille IMC Ethnie
- Vit seule
- Gestité, parité, ATCD d'AVB, nombre d'AVB, ATCD de césarienne, nombre de césarienne, ATCD d'accouchement prématuré, ATCD de MFIU ou IMG
- Tabac avant la grossesse, tabac pendant la grossesse
- Toxicomanie, alcool en début de grossesse
- Père: pathologie psychiatrique, tabac, alcool ou toxiques
- ATCD d'HTA Chronique, MVTE, diabète préexistant, pathologie auto-immune, autres ATCD
- Dépression/Trouble bipolaire, ATCD hospitalisation à la précédente grossesse, ATCD dépression du *post partum*, sévérité de la pathologie psychiatrique : antécédent d'hospitalisation, stabilité psychiatrique avant la grossesse oui/non : hospitalisation 6 mois avant la grossesse
- ATCD d'enfants placés
- Grossesse souhaitée, grossesse spontanée, PMA
- Médicaments pris en péri-conceptionnels oui/non: antidépresseur, anxiolytique, hypnotiques, neuroleptiques, thymorégulateurs. Antidépresseur classe: ISRS, IRSNa, tricycliques, IMAO
thymorégulateur: Lamictal, Dépakine, Tégréto, lithium, neuroleptiques
Lithémie
- Modifications pré-conceptionnelles du traitement : 1er trimestre, 2ème/3èmeT, changement de traitement en vue de l'allaitement
- Rupture du suivi, décompensation psychiatrique : Modifications du traitement, prise en charge, hospitalisation en psychiatrie ou en maternité, équilibre thymique pendant la grossesse
- Début de grossesse, terme à la première consultation en SA, nombre total d'échographies obstétricales, RCIU, hydramnios, échographie cardiaque fœtale et indications, malformations, malformations cardiaques
- staff MPS oui/non, raisons médicales ou psychosociales
- Diabète gestationnel, HTA gravidique, pré-éclampsie
- Suivi psychiatrique en ville ou à l'hôpital
- Nombre total de consultation obstétricales, en urgence ou programmées, nombre total d'hospitalisations pendant la grossesse, motif d'hospitalisation
- Accouchement : fenêtre thérapeutique, mode de début de travail: spontané/déclenchement, causes de déclenchement : psychiatrique, maternelle, de convenance, causes fœtale : RCIU/ARCF, âge gestationnel, prématurité, voie d'accouchement, motif de césarienne, HPP
- Poids de naissance, percentile de naissance, macrosomie, PDN <10ème, PC, PC <10ème, Apgar 1 minute, Apgar 5 minutes, Apgar 10 minutes, pH au cordon artériel, malformations découvertes en post-natal
- Admission en réanimation : nombre de jour, admission en UME : nombre de jours, nombre de jours total réanimation + UME, hospitalisation supérieure à 2 jours.
- Allaitement maternel ou artificiel, causes si artificiel,
- Ventilation au masque, détresse respiratoire, intubation, support respiratoire sans intubation, oxygénothérapie oui/non, anoxie périnatale, apnée, HTAP, hypoglycémie, hypotonie, trouble de succion/difficultés d'alimentation, convulsions, occlusions, décès néonatal, syndrome de sevrage
- Nombre jours d'hospitalisation en *post partum*, supérieur à 5 jours, signalement CRIP, placement OPP, retour à domicile avec HAD, retour à domicile sans HAD, transfert en Psychiatrie, hospitalisation en unité mère enfant psychiatrique, SAMU social
- Adaptation du traitement en *post partum*

Annexe 2 : Caractéristiques psychiatriques maternelles : détails de la distribution des traitements psychotropes

	Exposées n= 156 (%)
Antidépresseur	137 (87.82)
ISRS	108 (69.23)
Sertraline	23 (14.74)
Paroxétine	28 (17.95)
Fluoxétine	18 (11.54)
Escitalopram	29 (18.59)
Citalopram	7 (4.49)
Mirtazapine	2 (1.28)
IRSNa	24 (15.38)
Venlafaxine	23 (14.74)
Duloxétine	1 (0.64)
Milnacipram	1 (0.64)
Tricycliques (Anafranil)	9 (5.77)
Association	4 (2.56)
IMAO	0
Thymorégulateur	36 (23.08)
Lithium	9 (5.77)
Neuroleptiques	20 (12.82)
Abilify®	7 (4.49)
Zyprexa®	9 (5.77)
Xeroquel®	3 (1.92)
Risperdal®	1 (0.64)
Nozinan®	1 (0.64)
Antiépileptiques	12 (7.69)
<i>Lamictal®</i>	7 (4.49)
<i>Dépakine®</i>	3 (1.92)
<i>Epitomax®</i>	1 (0.64)
<i>Trileptal®</i>	2 (1.28)

VIII. RESUME

Titre en français : Retentissement obstétrical et néonatal des troubles bipolaires ou dépressifs pendant la grossesse : étude exposés-non exposés

Introduction : La prise en charge des femmes enceintes suivies pour une dépression chronique ou un trouble bipolaire est une problématique importante, l'objectif étant de maintenir un bon équilibre thymique tout en prenant en compte les risques fœtaux et néonataux de l'exposition au traitement. Certaines études suggèrent par ailleurs un taux accru de complications obstétricales notamment de prématurité et de petits poids de naissance mais cela est controversé et possiblement lié à des problèmes méthodologiques.

Objectif : Evaluer le retentissement obstétrical et néonatal chez des patientes suivies pour un trouble bipolaire ou un syndrome dépressif préexistants à la grossesse et traitées par un antidépresseur ou un thymorégulateur.

Matériel et méthode : Etude observationnelle rétrospective descriptive de type exposés-non exposés avec appariement des sujets. La période d'étude était du 15 janvier 2012 au 4 mai 2016. Notre critère de jugement principal est un critère composite : accouchement prématuré <37 SA ou poids de naissance < 10ème percentile.

Résultats : Nous avons inclus 156 patientes exposées à un antidépresseur ou un thymorégulateur appariées avec 156 témoins. Le terme moyen d'accouchement était de 39SA+1 jours dans les deux groupes ($p=0.96$). Le taux de prématurité était de 9% dans le groupe exposé, versus 8% dans le groupe contrôle ($p=0.84$). Le poids de naissance moyen était de 3210 grammes dans le groupe exposé, versus 3209 grammes dans le groupe contrôle ($p=1$). Le taux de nouveaux-nés dont le poids de naissance était inférieur au 10ème percentile était de 11.5% versus 6.4% respectivement dans chaque groupe ($p=0.11$).

Conclusion : Nous n'avons pas retrouvé de majoration du risque de prématurité ou de PAG. Evaluer la balance bénéfices risques d'un traitement pendant la grossesse est une tâche difficile.

Mots clés (français) : Trouble bipolaire, dépression, antidépresseur, thymorégulateur, grossesse, issues de grossesse, ISRS, IRSNa, syndrome d'imprégnation neonatal, syndrome de sevrage, trouble de l'adaptation néonatale

Titre en anglais : The obstetrical and neonatal impact of bipolar or depressive disorders during pregnancy: an exposed-unexposed study

Introduction: The management of pregnant women with chronic depression or bipolar disorder is an important challenge. The aim is to maintain an euthymic status while taking into account the fetal and neonatal risks of exposure to treatment. Some studies also suggest an increased rate of obstetric complications including prematurity and low birth weights, but this is controversial and possibly related to methodological issues.

Objective: To evaluate obstetric and neonatal impact in patients with bipolar disorder or depressive syndrome preexisting in pregnancy and treated with an antidepressant or a mood stabilizer.

Material and method: A retrospective observational retrospective study of exposed-non-exposed type with matching cases. The study period was from January 15, 2012 to May 4, 2016. Our primary outcome was a composite outcome: preterm delivery <37 WG or birth weight <10th centile.

Results: We included 156 patients exposed to an antidepressant or a mood stabilizer which were matched to 156 controls. Mean delivery was 39 weeks + 1 days in both groups ($p = 0.96$). The preterm rate was 9% in the exposed group, versus 8% in the control group ($p = 0.84$). The mean birth weight was 3210 grams in the exposed group versus 3209 grams in the control group ($p = 1$). The rate of newborns with a birth weight below the 10th percentile was 11.5% versus 6.4% in each group ($p = 0.11$).

Conclusion: We did not find any increase in prematurity or SGA rate in patients exposed to an antidepressant or a mood stabilizer. Evaluating the balance of the benefits of treatment during pregnancy is a challenging task.

Keywords (english) : Bipolar, depression, antidepressant, pregnancy, perinatal outcome, birth outcome, ISRS, neonatal outcome, bipolar disorder, pregnancy outcomes, poor neonatal adaptation syndrome, postnatal adaptation syndrome