

Psychotropes, grossesse, allaitement et conséquences neurodéveloppementales : une revue de la littérature

Psychotropics, pregnancy, lactation and neurodevelopmental issues : a review

J. Lancini, P. Linkowski et S. Leistedt

Département de Psychiatrie, Hôpital Erasme

RESUME

Les jeunes femmes sont exposées à un risque de décompensation mentale pendant la grossesse et son décours. Il est donc particulièrement important qu'elles soient stabilisées sur le plan psychique. Cependant, tous les psychotropes diffusent au travers du placenta et sont pour la plupart excrétés dans le lait maternel, ce qui expose le fœtus à un certain risque de tératogénicité et de séquelles neurodéveloppementales.

Quels psychotropes peuvent aujourd'hui à la fois minimiser le risque pour le fœtus et limiter l'impact sur la morbidité de la mère ? Pour y répondre, la littérature médicale des 10 dernières années est passée en revue.

Les données restent éparses concernant l'usage des psychotropes durant la grossesse et l'allaitement et peu d'informations sont disponibles concernant les séquelles potentielles à long terme sur le développement de l'enfant, surtout pour les molécules plus nouvelles. Petit à petit, des cas cliniques viennent compléter la littérature et les résultats semblent plutôt encourageants.

De plus grandes études avec une méthodologie plus objective et reproductible restent néanmoins nécessaires.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 459-72

ABSTRACT

Young women are at risk of mental problem during pregnancy and postpartum. It is particularly important that the mental health of childbearing women is stable. However, all psychotropic medications diffuse across the placenta and are excreted into breast milk. The fœtus is thus at risk of teratogenicity and postnatal behavioural sequelae.

Which are today the psychotropics that can take up the challenge of minimizing the risk for the fœtus and at the same time limiting the impact of morbidity on the mother ? Medical literature of last ten years is reviewed.

The safety issue of psychotropic's use during pregnancy and lactation is still unresolved. Little information is available concerning developmental outcome of children exposed to medication, especially about newer molecules even though recent case reports are encouraging. Larger standardized studies are still needed.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 459-72

Key words : psychotropics, pregnancy, lactation, teratogenicity, neurodevelopmental sequelae

INTRODUCTION

Lorsqu'elle est en âge d'avoir des enfants, la femme entre également dans une période de vulnérabilité accrue vis-à-vis des troubles psychiatriques¹⁻⁴. Les jeunes femmes sont donc

exposées à un risque de décompensation mentale pendant la grossesse et son décours.

15 à 25 % des femmes enceintes présenteront des troubles psychiatriques qui seront, dans la majorité des cas, des troubles de l'humeur³.

Les premiers symptômes du trouble bipolaire se manifestent typiquement entre 15 et 25 ans et le cycle féminin peut en complexifier la prise en charge (cycles rapides, épisodes mixtes, manies pharmaco-induites)⁵. Jusqu'à 50 % des patientes bipolaires présenteront une dépression prénatale⁶ et 40 à 70 %, une décompensation dans les 3 à 6 premiers mois du *postpartum*^{6,7}. Ce chiffre tombe à 10 % grâce à une prophylaxie par traitement stabilisateur de l'humeur⁷. La présentation inaugurale peut également être une psychose du *postpartum* dans 0,1 à 0,2 % des cas^{6,7}.

La période périnatale est aussi péjorative en ce qui concerne l'évolution des troubles dépressifs et anxieux. La littérature souligne que 3 à 16 % des femmes enceintes remplissent les critères d'une dépression majeure unipolaire^{1,4}. Une femme avec un antécédent personnel d'épisode dépressif majeur présente un risque de rechute dans les 6 premiers mois du *postpartum* de presque 25 %^{1,6,7}. Des fréquences plus élevées de trouble anxieux généralisé se retrouvent en période périnatale et celui-ci est deux fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme². Les premiers symptômes du trouble obsessionnel compulsif surviennent dans 15 à 39 % des cas au cours d'une grossesse⁴. La prévalence du trouble panique au cours de la grossesse pourrait quant à elle atteindre 2,5 % alors qu'elle est de 1 à 2 % dans la population générale⁴.

Un état mental décompensé chez une future mère a des conséquences délétères^{3,4}. Les troubles anxieux et la dépression ont été associés avec des taux plus élevés d'éclampsie^{3,4,6}. Les troubles bipolaires et du spectre schizophrénique sont responsables d'une plus grande fréquence de malformations fœtales⁴. Les femmes souffrant de schizophrénie présentent plus fréquemment des grossesses non désirées ou non planifiées que la population générale⁵ et elles consomment de façon générale plus de toxiques (alcool, tabac, drogues). Les troubles psychiatriques sont dans l'ensemble associés avec des retards de croissance *in utero*, un plus grand risque de prématurité, des complications périnatales parfois fatales et des conséquences sur le développement cognitif, moteur et émotionnel à plus long terme chez les enfants^{1,3,4}. Ces associations persistent après correction de facteurs confondants comme le statut socio-économique, la prise de poids maternelle et les habitudes de santé⁶. Une étude de 2003 a, en outre, établi un lien avec la criminalité chez des enfants dont les mères avaient présenté une dépression anténatale non traitée. Ceux-ci présenteraient également un risque multiplié par six de développer eux-mêmes une dépression³. Il est donc particulièrement important que les femmes souffrant d'un trouble psychiatrique sévère et chronique qui veulent devenir mères soient stabilisées sur le plan psychique^{2,5}.

Cependant, tous les psychotropes diffusent au travers du placenta, ce qui expose le fœtus à un certain degré de risque⁶. Dans la littérature, le risque a surtout

été discuté pendant le premier trimestre de la grossesse (organogenèse), mais l'exposition intra-utérine lors des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres peut également mener à des complications postnatales. Le risque peut être ainsi divisé en 4 catégories : tératogénicité, complications obstétricales (prématurité, petit poids de naissance, altération du score d'Apgar), syndromes périnataux (*jitteriness*) et séquelles postnatales à plus long terme (neurodéveloppementales)^{2,6}.

En outre, les traitements psychotropes sont, pour la plupart, excrétés dans le lait maternel. Il existe cependant une grande variabilité dans la quantité de médicament reçue par l'enfant⁷. Les enfants de moins de 6 mois métabolisent difficilement ces molécules en raison de l'immaturité de leur fonction hépatique. Des effets secondaires peuvent dès lors être observés, notamment une diminution de la prise alimentaire et de la sédation¹. Un premier état des lieux concernant le passage des molécules au travers du lait maternel a été établi en 1983 par l'*American Academy of Pediatrics* (AAP). Il a ensuite été révisé en 1989 et 1994¹. Il fait état de différentes données. Les mères qui allaitent produisent en moyenne entre 600 et 1.000 ml de lait par jour. La plupart des drogues sont transférées dans le lait par des processus de diffusion passive¹. La concentration du traitement dans le lait maternel dépend de plusieurs facteurs comme la voie d'administration, le pH, l'absorption, la demi-vie, le pic sérique, le volume circulant, la taille de la molécule et son degré d'ionisation, la solubilité de la drogue dans l'eau et les graisses, le *binding* aux protéines et le contenu lipidique. Certains de ces facteurs peuvent varier au cours de la période de *postpartum*, mais aussi lors du même allaitement^{1,7}. En effet, le lait de fin de tétée contient des concentrations de drogues plus importantes car il est plus riche en graisses¹. Il est recommandé pour un allaitement sans risque que le *ratio dose* d'exposition de l'enfant/dose d'exposition de la mère n'excède pas 10 %^{1,7}. Il existe également des processus de transport actif pour certains agents¹.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré le risque de rechute (jusqu'à 50 %¹) lorsque les traitements étaient arrêtés chez des patientes souffrant de troubles de l'humeur, de schizophrénie ou de troubles anxieux. La décision d'arrêter un traitement chez une femme souffrant d'un de ces troubles lorsqu'elle tombe enceinte ou désire une grossesse est très difficile⁶. Même si le risque de rechute peut, dans une certaine mesure, être estimé en fonction de l'histoire de la maladie (sévérité, stabilisation, tolérance aux interruptions de traitement), cette décision de traiter ou pas reste associée à des complications⁶, la meilleure approche étant alors d'adapter le traitement au cas par cas². Les études américaines insistent, en outre, sur le partage de responsabilité entre le patient et son soignant concernant cette décision. Une importance toute particulière est faite au consentement éclairé et le respect des aspects éthique, légal et financier que la prescription de psychotropes implique. La décision finale revient toujours à la patiente informée^{6,8,9}.

METHODOLOGIE

Le challenge est donc à la fois de minimiser le risque pour le fœtus et de limiter l'impact sur la morbidité de la mère. Y a-t-il à ce jour des molécules disponibles qui répondent à cette nécessité et si oui, quelles sont-elles ? C'est la question à laquelle cet article va tenter de répondre à travers une revue de la littérature médicale des 10 dernières années.

RESULTATS

Les résultats seront présentés sous forme de tableaux, molécule par molécule au sein des grandes familles pharmacologiques selon 4 axes (lorsque les données existent et pour les molécules commercialisées en Belgique).

Administration pendant la grossesse

Suivant le système de classification établi par la FDA (U.S. Food and Drug Administration)⁶ :

- catégorie A : les études contrôlées chez l'humain ne montrent pas de risque ;
- catégorie B : pas d'évidence de risque chez l'humain (données rassurantes chez l'humain avec études animales positives ou études animales qui ne montrent pas de risque) ;
- catégorie C : le risque ne peut être exclu (manque de données chez l'humain, études animales positives ou non réalisées) ;
- catégorie D : évidence de risque positif (les études chez l'humain montrent un risque, les bénéfices pourraient l'emporter sur les risques) ;
- catégorie X : contre-indiqués pendant la grossesse (données chez l'humain et l'animal positives).

L'AAP a dernièrement annoncé que ce système de classification devrait être revu. La nouvelle version devrait comprendre des sections séparées concernant l'allaitement et la grossesse et chaque section devrait être divisée en 3 sous-points : risque résumé, considérations cliniques et analyses des données (chez l'animal *versus* chez l'humain)¹.

Administration pendant l'allaitement

La formule utilisée pour le calcul de la quantité de médicaments transférée à l'enfant est la suivante : $\text{dose}/24 \text{ h} = \text{concentration du médicament dans le lait} \times \text{poids en kg de l'enfant} \times \text{volume de lait en kg ingéré en 24 h}$ ⁷. Pour rappel, il est recommandé pour un allaitement sans risque que le *ratio dose* d'exposition de l'enfant/dose d'exposition de la mère n'excède pas 10 %^{1,7}. Cependant, il existe peu de données concernant l'allaitement sous psychotropes et la plupart sont tirées d'études réalisées chez des patientes épileptiques en ce qui concerne les traitements stabilisateurs de l'humeur⁷.

Conséquences neurodéveloppementales à plus long terme sur l'enfant

Un faible niveau d'éducation et de QI maternels ont un effet délétère sur le développement neurologique de l'enfant et peuvent apparaître comme facteurs confondants.

Recommandations d'usage existantes à ce jour

Principes généraux⁶ :

- Planifier la grossesse.
- Considérer la grossesse comme une grossesse à haut risque.
- Utiliser la plus petite dose efficace pendant la plus petite période nécessaire.
- Penser à d'autres facteurs de risque comme l'obésité, le tabac, les abus d'alcool ou autres drogues.
- Encourager un mode de vie sain incluant une bonne compliance aux suppléments en vitamines et une régularité dans les consultations prénatales ainsi qu'un régime alimentaire adapté.

Les stabilisateurs de l'humeur (tableau 1)

- *Le lithium*
- *Les anti-épileptiques*
Ils présentent un risque plus sérieux de tératogénéicité. Celui-ci est deux fois plus élevé avec les anticonvulsivants classiques que dans la population générale. Il est à noter que la plupart des données de la littérature sont dérivées d'études réalisées chez des patientes épileptiques et pas bipolaires. Cependant, des études récentes montrent que ce risque est dû à l'utilisation de ces molécules et non à l'épilepsie elle-même. Le risque de tératogénéicité est plus élevé si les taux sanguins maternels sont élevés et que le fœtus est exposé à plus d'un anticonvulsivant⁶.
 - la carbamazépine ;
 - le valproate ;
 - la lamotrigine ;
 - le topiramate ;
 - la gabapentine.
- *Les acides gras - oméga 3*
Des études récentes suggèrent que les oméga 3 interviendraient dans la physiopathologie des troubles bipolaires. Dès lors, ils pourraient jouer un rôle dans leur traitement. Une étude pilote s'est penchée sur la faisabilité d'arrêter un traitement psychotrope classique au profit d'un traitement par acides gras - oméga 3 combiné à une prise en charge psychosociale chez les femmes qui souhaitaient interrompre leur traitement afin de concevoir. La conclusion de l'article semble favorable mais d'autres études sont nécessaires¹¹.
- *Recommandations générales pour l'usage des stabilisateurs de l'humeur dans le trouble bipolaire*⁶
 - Trouble léger à modéré :
 - sevrage graduel et arrêt du stabilisateur avant la grossesse ;
 - si possible éviter une médication pendant le

Tableau 1 : Les stabilisateurs de l'humeur.

	Administration pendant la grossesse	Administration pendant l'allaitement	Conséquences neurodéveloppementales	Recommandations
Lithium	Classe D. 10 à 20 fois plus de malformations cardiaques (Ebstein) que dans la population générale si exposition pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse (risque absolu de 0,05 à 0,1 %) ^{2,6,7} . Quelques cas décrits avec anencéphalie, hypo-génésies oro-mandibulaires, poids de naissance élevé, <i>floppy baby syndrome</i> ^{2,6,7} . Cas isolés avec hypothyroïdie, diabète insipide néphro-génique et hydranmios ^{6,7} .	Précaution selon l'AAP ¹ . 5 à 200 % des concentrations maternelles se retrouvent dans le sérum des enfants et 24 à 72 % dans le lait ^{1,2,7} . Cas décrits avec cyanose, hypotonie, souffle cardiaque, modifications de l'onde T, somnolence ou hypothermie ^{1,7} .	Peu d'informations disponibles ² . Pas d'effets délétères chez des enfants suivis à 3,5 ans et à 5 ans ^{2,6} ni dans les études rétrospectives ⁴ .	Trouble bipolaire modéré ou bien stabilisé avant la grossesse : sevrage graduel sur minimum 2 semaines ⁷ . Formes sévères ou risque important de rechute : sevrage progressif pendant l'embryogenèse ⁷ . Maladie sévère (risque de tératogénicité surpassé par les risques associés à l'arrêt du lithium et de rechute potentielle) : maintien du lithium + diagnostic prénatal ¹ . Échographie fœtale entre les 16 ^{ème} et 18 ^{ème} semaines de gestation chez les patientes traitées avec du lithium pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse ^{2,7} . À éviter en cas d'allaitement surtout chez l'enfant de moins de 5 mois (clairance rénale moindre). Si recours nécessaire, surveiller l'apparition d'hypotonie, de somnolence ou de cyanose et contrôler régulièrement la lithémie, les hormones thyroïdiennes, l'urée et la créatinine ^{1,2} (sensibilité accrue à la déshydratation - immaturité de la fonction rénale) ¹ . Précaution lors des épisodes fébriles chez l'enfant ² . Rappel : steady state après 10 jours ¹ .
Carbamazépine	Classe D. Risque de <i>spina bifida</i> pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse (0,5 à 1 %) ^{2,6,7} . Risque de malformations congénitales micro-encéphalies, retards de croissance (5,7 %) ⁷ (malformations crânio-faciales ² , intra-utérine, anomalies cardiaques, hypoplasie des ongles des mains ² , retards de développement ^{6,7}). Association transitoire possible avec hépatotoxicité ⁶ . Association avec déficiences de vitamine K chez le fœtus ⁶ . Plus grande fréquence de malformations congénitales en cas d'association avec le valproate ^{2,7} .	Compatible selon l'AAP ¹ . 7 à 95 % des concentrations maternelles excrétées dans le lait ^{1,7} . Dose relative reçue par l'enfant de 4,35 % à 65 % des concentrations maternelles ¹ . Quelques cas décrits avec hépato-toxicité transitoire ¹ , activité épileptiforme, somnolence, irritabilité et pleurs, hyperexcitabilité et mauvaise prise alimentaire. Aucun effet délétère retrouvé dans une étude réalisée chez 94 enfants ⁷ .	Pas d'évidence de séquelles cognitives dans l'enfance ^{4,6} . 1 étude avec retard neurodéveloppemental chez les enfants exposés <i>in utero</i> (pas de <i>testing</i> spécifique utilisé) ¹ .	À éviter surtout lors du 1 ^{er} trimestre de grossesse ⁷ . Si recours nécessaire, administration concomitante de 20 mg/j de vitamine K orale pendant le dernier mois de grossesse ⁶ . Pendant l'allaitement, dosages sanguins et tests hépatiques chez l'enfant et la mère. Si un effet secondaire est observé, interrompre l'allaitement ⁷ .
Valproate	Classe D. Tératogène ^{2,8} . Traverse facilement le placenta ⁷ . Risque dose-dépendant ² de défaut de	Compatible selon l'AAP ^{1,2} . 0,68 à 10 % des concentrations maternelles excrétées dans le lait ^{1,7} . Concentrations sériques des enfants indétectables à 40 % des taux maternels	Risque de retard neurodéveloppemental général ⁷ . CI réduit chez des enfants de 3 ans exposés <i>in utero</i> (effet dose-dépendant) ⁷ .	À éviter pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse ² . Si recours nécessaire, préférer des doses inférieures à 1.000 mg/j avec des taux sériques inférieurs à 70 µg/ml répartis sur 3 doses ou plus ⁷ . Surveiller un défaut de fermeture du tube neural

	fermeture du tube neural (1 à 5 % - 2 à 10 fois celui de la population générale) ^{6,7} . Risque multiplié par 5 (11 % d'incidence) d'autres malformations majeures : anomalies crânio-faciales caractéristiques ² , hydrocéphalie, malformations cardiovasculaires, anomalies des membres, anomalies génitales, retards de croissance intra-utérine ^{6,7} . Complications possibles à la naissance : décélération du rythme cardiaque, toxicité hépatique, hyper-bilirubinémie, hypoglycémie, coagulopathies (fibrinogène) ou symptômes de sevrage ^{6,7} .	selon une étude de 10 cas ⁷ . 1 cas décrit de purpura thrombocytopenique chez un enfant de 3 mois ^{1,2,7} . Risque théorique d'hépatotoxicité fatale (décrit chez des enfants de moins de 2 ans traités par valproate) ^{2,7} .	Effets délétères sur la cognition ² et l'originalité ⁷ . Nécessité d'un support scolaire additionnel dans 33 % des cas. Persistance à 6 ans de performances motrices réduites et autres altérations neurologiques et à l'âge adulte de performances cognitives perturbées ⁷ . Aucun dysfonctionnement cognitif retrouvé après exposition <i>in utero</i> selon une étude de population ⁷ .	par échographie entre les 16 ^{ème} et 18 ^{ème} semaines de gestation ⁷ , ECG, dosage de l'alpha-protéine et amniocentèse si besoin ^{2,7} . Supplémentation en acide folique (4-5 mg/j) de la période pré-conceptionnelle jusqu'à la 12 ^{ème} semaine de grossesse ⁷ . Supplémentation prophylactique en vitamine K (10 à 20 mg/j) dans le dernier mois de grossesse et injection IM à la naissance (1 mg) (risque de coagulopathies) ⁷ . Pendant l'allaitement, contrôler les enzymes hépatiques et les plaquettes chez l'enfant ^{1,2,7} .
Topiramate	Classe C ⁷ . Dans les études animales, anomalies crânio-faciales, du squelette ⁶ et petit poids foetal ⁷ . Pas de données concernant l'humain ^{6,7} .	Aucune donnée publiée ⁷ .	Prudence chez les mères qui allaitent ⁷ .	
Gabapentine	Classe C ⁷ . Dans les études animales, retards d'ossification, hydronéphrose ou hydro-urètre ^{6,7} . Pas de données chez l'humain ^{6,7} .	Pas de recommandation de l'AAP (aucune donnée publiée) ⁷ . Taux excrétés dans le lait similaires aux taux sériques maternels selon quelques cas non publiés ⁷ . Excrétion dans le lait à raison de 100 % des concentrations maternelles selon d'autres études ¹ .	A éviter chez les femmes qui allaitent ¹ .	

1^{er} trimestre et maintenir des petites doses lors de la réintroduction.

- Trouble sévère : envisager la poursuite du stabilisateur pendant le 1^{er} trimestre et toute la grossesse.

Le lithium devrait être considéré comme le traitement de première ligne lors d'une grossesse^{6,7}. Si possible, il devrait néanmoins être évité pendant le premier trimestre tout comme le valproate et la carbamazépine⁷. Les molécules plus nouvelles devraient être évitées de façon générale vu le peu d'informations disponibles dans la littérature à leur sujet⁷.

Le valproate et la carbamazépine occasionnent un moindre passage dans le lait maternel et l'AAP les considère comme compatibles avec l'allaitement même si cela s'appuie sur relativement peu de données⁷. Le lithium devrait être utilisé en dernier recours et avec une grande prudence⁷. Il n'existe pas assez de données pour se prononcer sur les autres anticonvulsivants. L'approche la plus prudente serait donc d'éviter l'allaitement si ces molécules sont utilisées chez les mères en attendant que des études plus complètes soient disponibles⁷.

Néanmoins, tenant compte de l'importance de l'allaitement pour certaines femmes, quelques auteurs ont formulé les recommandations suivantes⁷ :

- Choisir un stabilisateur de l'humeur d'après l'histoire de la maladie de la patiente et de sa réponse au traitement dans le passé.
- Si une mère a pris un traitement pendant la grossesse, prévoir un ou deux jours de *wash-out* sans allaitement.
- Utiliser la plus petite dose efficace possible.
- Informer les mères des risques de toxicité.
- Si des symptômes sont observés, contrôler les taux sériques maternels et ceux de l'enfant et interrompre l'allaitement temporairement.
- Eviter une polymédication dans la mesure du possible.

Les antidépresseurs (tableau 2)

- Les tricycliques
- Les SSRIs
- Les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAOs)
- La venlafaxine
- La mirtazapine
- La néfazodone et la trazodone
- Le bupropion
- La duloxétine
- *Recommandations générales concernant l'usage des antidépresseurs dans le trouble dépressif*
 - Symptômes légers : pas de traitement pharmacologique, préférer une approche psychothérapeutique⁶.
 - Dépression sévère : recours à la pharmacothérapie.

Considérer en première intention la fluoxétine et les tricycliques au cours de la grossesse⁶.

Lors de l'allaitement, les SSRI peuvent être envisagés de façon relativement inoffensive¹.

Les benzodiazépines (tableau 3)

- *Le diazépam*
- *Le clonazépam*
- *Le lorazépam*
- *L'alprazolam*
- *Le zolpidem*
- *Le zopiclone*
- *Recommandations générales concernant l'usage des benzodiazépines⁶*
 - Eviter de façon générale toute exposition du fœtus pendant le 1^{er} trimestre.
 - Il ne s'agit toutefois pas d'une contre-indication absolue.

Si le recours à une benzodiazépine est inévitable, préférer alors une molécule pour laquelle on dispose de données plus rassurantes, en monothérapie, à la plus petite dose possible et pendant une période de courte durée. Eviter également les pics plasmatiques en répartissant les doses journalières sur différentes prises.

En ce qui concerne l'allaitement, il est préconisé de restreindre l'utilisation des benzodiazépines à de courtes périodes (1 à 2 semaines). En effet, le risque de sevrage est d'autant plus important que la prise est prolongée dans le temps. Certains auteurs recommandent des molécules comme le diazépam, le midazolam ou le lorazépam. D'autres suggèrent que des molécules avec une courte demi-vie doivent être préférées¹.

L'apparition d'une sédation chez l'enfant devrait en outre être surveillée¹.

Les antipsychotiques (tableau 4)

- *Les typiques*
 - l'halopéridol ;
 - les phénothiazines.
- *Les atypiques*
 - la clozapine ;
 - l'olanzapine ;
 - la rispéridone ;
 - la quétiapine ;
 - l'aripiprazole ;
 - l'amisulpride ;
 - le sertindole.
- *Recommandations générales concernant l'usage des antipsychotiques pour le traitement de la schizophrénie*

Les *guidelines* publiés antérieurement ont souligné la nécessité d'introduire ou de poursuivre une médication antipsychotique chez les mères à risque de rechute, car cette situation représente une urgence

médicale et obstétricale⁵. En l'absence de plus de données contrôlées, les études de revue fournissent une source potentielle d'information, utile pour la pratique clinique⁵.

Chez une patiente naïve de tout traitement, il est recommandé de privilégier une molécule typique, la chlorpromazine (plus commercialisée en Belgique) pour laquelle les données disponibles sont assez rassurantes⁵.

Lorsqu'une grossesse non prévue survient chez une patiente sous traitement antipsychotique, il est préférable de poursuivre la médication en cours si elle est connue pour être efficace même s'il s'agit d'une molécule de seconde génération. Une surveillance des complications métaboliques potentielles est également recommandée⁵.

Pour les patientes sous traitement qui souhaitent une grossesse, une contraception est recommandée jusqu'au *shift* complet du traitement en cours vers la plus petite dose efficace de chlorpromazine⁵.

Les antipsychotiques de haut potentiel seraient relativement inoffensifs⁶ et les neuroleptiques dépôt devraient être évités au maximum². Une prise en charge multidisciplinaire avec les gynécologues et les pédiatres assure de meilleurs résultats⁵.

En ce qui concerne l'allaitement, il est préférable de recourir à une molécule typique en raison du manque de données concernant les molécules plus récentes.

Une surveillance des enfants est recommandée en cas de prise de chlorpromazine par la mère car quelques cas de sédation et de difficultés de prise alimentaire ont été décrits¹.

Les phénothiazines sédatives devraient être évitées pendant l'allaitement chez les enfants en dessous de 6 mois surtout s'il existe un risque de mort subite en raison de leur potentiel à induire des apnées. L'apparition d'une sédation chez les enfants devrait être attentivement surveillée¹.

Prise en charge de l'agitation pendant la grossesse²

Une étude rétrospective a été réalisée sur 80 femmes enceintes. Elle a montré que seul le lorazépam avait été utilisé parmi les benzodiazépines pour traiter l'agitation tandis que, parmi les antipsychotiques, l'halopéridol, la rispéridone ou encore la quétiapine avaient été employés. Par ordre de fréquence, l'halopéridol IM était en tête, suivi de la rispéridone *per os*.

Le *Clinical Consensus Guidelines* publié en 2001 préconise le recours à l'halopéridol. 76 % des membres du panel se sont accordés sur le recours en première ligne à un antipsychotique conventionnel de haut potentiel.

Tableau 2 : Les anti-dépresseurs.

	Administration pendant la grossesse	Administration pendant l'allaitement	Conséquences neurodéveloppementales	Recommandations
Tricycliques	<p>Pas d'anomalies congénitales⁶.</p> <p>Toxicité néonatale transitoire ou symptômes de sevrage possibles : somnolence, hypotonie et effets anti-cholinergiques^{2,6}.</p>	<p>Peu de risque¹.</p> <p>Peu excrétés dans le lait maternel pour la plupart¹.</p> <p>Doses relatives : amitriptyline 1,5 %, clomipramine 2,8 %, doxépine 1,2 %, imipramine 0,15 % et nortriptyline 1,5 %.</p> <p>Aucun effet secondaire observé avec nortriptyline, imipramine, clomipramine¹.</p> <p>2 cas décrits avec dépression respiratoire, somnolence, hypotonie, pauvre prise alimentaire et vomissements sous doxépine.</p>	<p>Selon 2 études d'exposition pendant la grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de différence de compétences motrices ni de développement chez des enfants suivis jusqu'à 3 ans ; - aucune différence significative de QI, de développement du langage, de tempérament, d'humeur, de distractibilité ou de comportement chez des enfants suivis jusqu'à 7 ans⁶. <p>Pas de différence non plus avec le groupe contrôle selon d'autres études rétrospectives⁶.</p>	<p>Préférer la nortriptyline (effet anti-cholinergique-<i>like</i> et risque d'hypotension moindres)^{2,6}.</p> <p>Eviter la doxépine pendant l'allaitement (à discuter si bonne réponse dans le passé)¹.</p> <p>Surveiller l'apparition d'une somnolence chez les nourrissons¹.</p>
SSRIs	<p>Symptômes sérotoninergiques².</p> <p>Plus rarement, syndrome sérotoninergique².</p> <p>Pas plus de malformations majeures que dans la population générale (2 à 4 %) selon la plupart des études sauf avec la paroxétine²</p>	<p>Taux relativement bas dans le lait maternel¹.</p> <p>Probablement inoffensifs mais manque de données sur les conséquences à long terme¹.</p>		<p>Précaution avec la paroxétine surtout lors du 1^{er} trimestre de grossesse².</p> <p>Préférer sertraline et paroxétine pendant l'allaitement².</p> <p>Préférer escitalopram à citalopram².</p> <p>Surveiller l'adaptation du nouveau-né².</p>
Fluoxétine	<p>4 études prospectives.</p> <p>Possible association avec anomalies cardiovasculaires pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (1 seule étude)².</p> <p>Pas plus de fausses couches⁶.</p> <p>Pas de majoration de complications périnatales ni de malformations congénitales selon l'étude prospective du <i>Swedish Birth Registry</i> (969 cas)⁶.</p> <p>Risque d'accouchement prématuré et symptômes de sevrage possibles pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse².</p>	<p>Dose relative chez l'enfant de 6,8 %¹.</p> <p>Taux sériques peu élevés chez le nourrisson pour doses maternelles journalières de 20 à 40 mg.</p> <p>Dans la plupart des cas, aucun effet secondaire mis en évidence chez des enfants allaités jusque 1 an¹.</p> <p>2 cas décrits avec irritabilité, pleurs excessifs, troubles du sommeil, vomissements, coliques et diarrhée (normalisation à l'arrêt de l'allaitement)¹.</p> <p>1 cas d'activité épileptique-<i>like</i>¹.</p> <p>Autres effets rapportés dans d'autres études mais transitoires et présence de facteurs confondants (polymédication)¹.</p>	<p>Aucun effet sur la cognition ni le développement du langage chez des enfants suivis jusqu'au début de leur scolarisation⁶.</p> <p>Pas de différence de QI ni de performances langagières comparativement à une exposition <i>in utero</i> à des agents non tératogènes⁴.</p>	
Sertraline	<p>Même risque de malformations majeures et de travail prématuré que le groupe contrôle⁶.</p> <p>Pas de majoration de complications périnatales ni de malformations congénitales selon l'étude prospective du <i>Swedish Birth Registry</i> (969 cas)⁶.</p> <p>Quelques cas décrits avec tachypnée transitoire, réponse altérée à la stimulation douloureuse et anomalies biologiques².</p> <p>Symptômes de sevrage possibles pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse².</p>	<p>Taux sériques des nourrissons généralement bas voire indétectables.</p> <p>Dose relative de 2,2 %¹.</p> <p>Pas d'effet délétère pour la plupart des études².</p>		
Fluvoxamine	<p>Même risque de malformations majeures et de travail prématuré que le groupe contrôle⁶.</p>	<p>Dose relative de 1,3 %¹.</p>		

Paroxétine	<p>Pas de majoration de complications périnatales ni de malformations congénitales selon l'étude prospective du <i>Swedish Birth Registry</i> (969 cas)⁶.</p> <p>Associée selon des études récentes avec omphalocèles, crâniosynostoses et anomalies des septa cardiaques² (différence toutefois non significative avec la population générale d'après une méta-analyse)².</p> <p>Symptômes de sevrage possibles pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse².</p>	<p>Taux sériques des nourrissons généralement bas voire indétectables.</p> <p>Dose relative de 2,1 %¹.</p> <p>Pas d'effet délétère pour la plupart des études².</p>		
Citalopram	<p>Pas de majoration de complications périnatales ni de malformations congénitales selon l'étude prospective du <i>Swedish Birth Registry</i> (969 cas)⁶.</p>	<p>2 cas décrits avec coliques, irritabilité et retard de développement (symptômes transitoires)².</p> <p>Doses relatives de 3,6 %¹.</p>	<p>Aucun effet secondaire à l'exposition <i>in utero</i> (1 seule étude sans recours à des outils psychométriques)¹.</p>	
Escitalopram		<p>Dose relative de 3,6 %¹ à 5,3 %².</p> <p>Aucun effet délétère dans les cas rapportés².</p>		
IMAOs	<p>3,4 % de malformations congénitales dans une étude de 21 cas⁶.</p> <p>1 cas clinique avec issue favorable⁶.</p>			A éviter chez la femme enceinte (risque de crises hypertensives) ⁶ .
Venlafaxine	<p>Pas plus de malformations majeures que dans la population générale (étude prospective canadienne de 150 femmes et méta-analyse)².</p> <p>10 naissances avec issue favorable⁶.</p> <p>Modèles animaux sérotoninergiques associés avec malformations cardiaques² (sérotoninergique à petite dose)</p> <p>Taux élevé de complications néonatales (prématurité, détresse respiratoire, scores d'Appgar médiocres, hypoglycémies et épilepsie) – comparable aux SSRIs².</p> <p>Epilepsie chez 2 nouveau-nés exposés lors du 3^{ème} trimestre de grossesse².</p>	<p>Etudes limitées par la petitesse des échantillons.</p> <p>Doses relatives retrouvées chez les nouveau-nés de 6,4 %¹.</p>		
Mirtazapine	<p>Pas de complications périnatales ni de malformations congénitales pour une série de 7 cas⁶.</p> <p>8 cas dont 7 naissances sans malformations majeures et 1 fausse couche (polymédication)⁶.</p>	<p>Peu excrétée dans le lait maternel.</p> <p>Dose relative d'exposition de l'enfant de 1,5 à 1,9 %^{1,2}.</p>		<p>A considérer en 1^{ère} ligne pendant la grossesse¹.</p> <p>A préférer dans la dépression postnatale si une sédation est recherchée (action sur les récepteurs histaminiques H1)¹.</p> <p>Probablement compatible avec l'allaitement².</p>
Néfazodone et Trazodone	<p>Pas de risque majoré de malformations congénitales majeures⁶.</p> <p>Nombre de fausses couches similaire à la population générale⁶.</p>			

Bupropion	1 étude avec risque majoré de fausse couche par rapport au groupe contrôlé ⁵ .	Peu de données disponibles. 1 seul cas avec épilepsie à 6 mois ¹ .	
Duloxétine	Pas d'étude systématique disponible. 1 seul cas clinique avec adaptation néonatale difficile ² .	Aucune donnée disponible ¹ .	Le fabricant recommande son évitement en cas d'allaitement ² .

Par contre, aucun consensus n'a pu être établi pour le traitement de seconde ligne. Toutefois les propositions suivantes ont été formulées : recours à une benzodiazépine seule (40 %), utilisation de la rispéridone seule (33 %) ou encore préférer une combinaison benzodiazépine-antipsychotique typique de haut potentiel (29 %).

La précaution est de mise si le recours à une contention physique au lit doit se faire, surtout lors des deuxième et troisième trimestres en raison du risque d'altération du retour veineux et d'HTA.

Prise en charge des troubles du sommeil pendant la grossesse²

Les troubles du sommeil sont fréquents lors de la grossesse et ont été décrits depuis Hippocrate : somnolence diurne, éveils nocturnes, insomnies, apnées obstructives, syndrome des jambes sans repos.

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la prise en charge de ces troubles au cours d'une grossesse. Certains auteurs ont cependant émis des propositions :

- le zolpidem serait probablement le meilleur choix pour régler une insomnie sur une courte période ;
- le zopiclone pourrait être une alternative envisageable.

CONCLUSIONS

La littérature reste éparsée concernant l'usage des psychotropes durant la grossesse et l'allaitement et peu d'informations sont disponibles concernant les séquelles potentielles à long terme sur le développement de l'enfant, surtout pour les molécules plus nouvelles. Petit à petit, des cas cliniques viennent compléter la littérature et les données semblent plutôt encourageantes. Il apparaît néanmoins clairement qu'un état mental stable est important pour le bon déroulement de la grossesse, l'accouchement, le développement de l'enfant et la relation mère-enfant. Lorsque le recours à une médication est nécessaire, il s'agit alors d'établir au cas par cas une balance entre risques et bénéfices. Une grande importance doit être accordée au respect du choix éclairé de la future mère ainsi qu'à l'implication du conjoint et/ou de la famille. Une approche multidisciplinaire semble également plus propice au bon déroulement des choses.

De plus grandes études avec une méthodologie plus objective et reproductible restent néanmoins nécessaires.

Avant la grossesse

La fermeture du tube neural survient à la fin du premier mois de grossesse. Le risque de tératogénicité est donc présent avant même que la femme ne sache qu'elle est enceinte.

Idéalement, les femmes en âge de procréer devraient recevoir une information complète sur les risques d'anomalies congénitales encourus lors d'une exposition médicamenteuse *in utero*. C'est particulièrement important chez les jeunes femmes bipolaires qui sont plus exposées pendant les périodes d'hypersexualité.

Certains auteurs ont formulé quelques recommandations pour toute femme en âge de procréer⁷ :

- S'assurer d'une méthode contraceptive.
- Discuter des risques concernant une grossesse.
- Encourager une alimentation saine, l'exercice physique et un bon apport en vitamines.
- Décourager la consommation de tabac, d'alcool et de caféine au-delà de 300 mg/jour.
- Se renseigner sur l'utilisation de suppléments alimentaires ou à base de plantes et informer la patiente du manque de données disponibles concernant leur usage pendant une grossesse.
- Se renseigner sur les projets de grossesse et insister sur l'importance d'une

Tableau 3 : Les benzodiazépines.

	Administration pendant la grossesse	Administration pendant l'allaitement	Conséquences neurodéveloppementales	Recommandations
Benzodiazépines	Diffusion directe du placenta vers le fœtus ⁶ . Association avec malformations congénitales selon une méta-analyse (fentes palatines ¹² , défauts de fermeture du tube neural, défauts de développement des membres, atrésies duodénales et anales ⁵). Risque maximal si exposition entre les 2 ^{ème} et 8 ^{ème} semaines post-conception ² . Cas décrits de malformations cardiaques en cas d'utilisation combinée avec des SSRIs ² . Symptômes de sevrage possible si utilisation peu avant terme ⁶ .	Peu de données disponibles ¹ . Faible <i>ratio concentrations</i> lait maternel/sérum de l'enfant (0,1 à 0,5 %) surtout pour les molécules de courte durée de demi-vie ¹ . Aucun effet négatif chez la plupart des enfants exposés ¹ .	Aucun effet délétère majeur selon la plupart des études rétrospectives ⁴ . Retard de développement et symptômes neuro-psychologiques décrits chez des enfants de 18 mois exposés <i>in utero</i> selon une seule étude (facteurs confondants potentiels) ⁴ .	
Diazépam	Association possible avec malformations congénitales ⁵ .		Aucun effet adverse décrit ⁶ .	
Clonazépam	Association avec anomalies cardiaques (communication inter-ventriculaire), luxation de hanche, hernies inguinales, cryptorchidie, liésus paralytique, cyanose, somnolence, hypotonie et apnées du nouveau-né (dans la majorité des cas, exposition conjointe aux anti-épileptiques) ⁶ . Pas de sur-représentation significative d'usage maternel de clonazépam pendant la grossesse chez 10.698 enfants avec anomalies congénitales ⁶ .	Apnées, cyanose, détresse respiratoire ou hypotonie possibles ⁶ .		
Lorazépam	Association avec atrésie anale ² et symptômes de sevrage parfois sévères (temps de demi-vie court) ⁶ .			A éviter pendant la grossesse ⁶ .
Alprazolam	Association avec fentes palatines, hernies ombilicales et inguinales, hypospadias, cryptorchidie, fistules trachéo-œsophagiennes, micro-encéphalie, strabisme, luxation de hanche, imperméabilité du conduit lacrymal, syndrome de Down, syndrome de l'œil-de-chat, syndrome de Pierre Robin, sténoses du pylore, lipoméningocèles et symptômes de sevrage ⁶ .	Excrétion de 8 % dans le lait maternel ¹ .		A éviter surtout pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse ⁶ .
Zolpidem	Dans les modèles animaux, aucun effet tératogène ² . Association avec prématurité, petit poids de naissance et difficultés d'adaptation du nouveau-né ² .	Peu de données disponibles ¹ .	Dans les modèles animaux, aucune conséquence délétère ² .	A éviter pendant l'allaitement. Si recours, surveiller le risque de sédation ¹ .
Zopiclone	Pas plus de malformations congénitales ² . Association avec prématurité, petit poids de naissance et difficultés d'adaptation du nouveau-né ² .	Peu de données disponibles ¹ .		A éviter pendant l'allaitement. Si recours, surveiller le risque de sédation ¹ .

Tableau 4 : Les antipsychotiques.

	Administration pendant la grossesse	Administration pendant l'allaitement	Conséquences neurodéveloppementales	Recommandations
Typiques	Pas d'études contrôlées disponibles ⁴ . Association avec faible risque d'anomalies congénitales si exposition pendant le 1 ^{er} trimestre aux antipsychotiques de bas potentiel selon une méta-analyse ¹ .	Envisageable selon l'AAP ¹ .	Peu de données disponibles ⁴ .	
Haldol	Classe C ⁵ . Rares associations avec malformations fœtales dans les études animales ⁵ . Passage placentaire de 65,5 % (SD = 40,3 %) ⁵ . Association avec anomalies congénitales (notamment des membres) (données parues en 1966, très controversées par la suite) ⁵ . Taux de malformations similaires à la population générale selon une récente étude prospective de cohorte multicentrique (petit échantillon) ⁵ .			
Phénothiazines	Effet tératogène dans les études animales ⁵ . Passage placentaire non connu ⁵ . Pas d'évidence chez l'humain de risque majoré de malformations fœtales ⁵ (4/1.000 pendant le 1 ^{er} trimestre et aucune malformation spécifique) ⁶ . Risque plus important avec les phénothiazines aliphatiques (lévomépromazine) ³ . Données rassurantes selon une étude prospective d'un usage à court terme comme anti-vomitifs et anti-nauséeux ³ . Taux élevés de fausses couches (23,4 %) ⁵ . Jaunisse possible si exposition pendant le travail ⁵ .		Aucune anomalie retrouvée chez des enfants de 9-10 ans exposés après la 20 ^{ème} semaine de grossesse (méthodologie peu objective) ^{4,5} .	
Atypiques		Pas de recommandations de l'AAP disponibles (manque de recul temporel et données disponibles dans la littérature insuffisantes) ¹ . Peu d'excrétion dans le lait maternel (< 3 % des doses maternelles) ¹ .		
Clozapine	Classe B ^{3,7} . Pas d'effets délétères sur les fœtus ni d'anomalies congénitales chez la femme ou l'animal selon la plupart des études ^{5,7} . 5 cas de malformations congénitales et 5 syndromes périnataux selon une étude de 61 enfants exposés ^{2,6} . Association avec <i>floppy infant syndrome</i> , épilepsies, diabète gestationnel, dystopies de l'épaule ⁷ , altérations	Envisageable selon l'AAP ⁷ . Concentrations dans le lait de 432 % des concentrations sériques le jour après l'accouchement et de 279 % une semaine plus tard (clozapine lipophile et plus grande présence de graisses dans le lait) ⁷ . Risque théorique de leucopénie et d'agranulocytose (jamais décrit chez les enfants allaités) ⁷ . Association avec sédation, pauvre prise	Aucun retard de développement chez l'enfant exposé <i>in utero</i> ² . Si recours nécessaire, plus petite dose efficace possible et contrôles sanguins de la leucocytose chez l'enfant ² . Supplémentation en acide folique (5 mg/j) chez la mère (défauts de fermeture du tube neural) ² . A éviter pendant l'allaitement ² .	

	<p>de la variabilité du rythme cardiaque fœtal, retards de croissance intra-utérine, hydramnios, morts intra-utérines et pathologies du reflux gastro-œsophagien (facteurs confondants)⁶.</p> <p>6 % de malformations et aucune complication sur le travail selon une étude suisse de pharmacovigilance (200 rapports spontanés)².</p> <p>Classe C^{5,7}.</p> <p>Pas d'effet tératogène dans les études animales⁶.</p> <p>Passage placentaire de 72,1 % des concentrations sériques maternelles (SD = 42 %)⁵.</p> <p>Plus grande fréquence de petits poids de naissance et de complications périnatales comparativement à d'autres antipsychotiques⁵.</p> <p>Quelques cas sporadiques décrits avec malformations fœtales majeures, complications métaboliques gestationnelles, difficultés d'adaptation des nouveau-nés, retard neurodéveloppemental transitoire⁵ (risque lié au gain de poids maternel et au diabète gestationnel)².</p> <p>Fréquence des complications à la naissance comparable avec la population générale selon une étude prospective de 23 cas (16 naissances sans complications, 3 fausses couches, 1 mort-né, 1 prématuré et 2 passages de terme dont un compliqué d'une aspiration de méconium après césarienne)^{6,7}.</p> <p>Idem selon une étude prospective de 96 cas (69 naissances normales, 12 fausses couches, 2 accouchements prématurés, 3 mort-nés, 1 cas de malformation majeure, 7 cas de complications périnatales)^{6,7}.</p> <p>Issue favorable selon de nombreux autres cas cliniques^{6,7}.</p>	<p>alimentaire, agitation ou irritabilité, épilepsie et instabilité cardiovasculaire⁷.</p>	<p>Pas de séquelles développementales chez des enfants suivis jusque 6 et 10 ans malgré quelques cas sporadiques de retard neurodéveloppemental à la naissance⁶.</p>	<p>Potentiellement compatible avec l'allaitement (dose relative reçue par l'enfant inférieure à 10 %)².</p> <p>Toutefois à éviter chez les femmes qui allaitent selon les recommandations du fabricant (manque de données)⁷.</p>
<p>Olanzapine</p>	<p>4 cas avec effets secondaires selon une étude de 20 enfants : 1) jaunisse, sédation, cardiomégalie et souffle cardiaque ; 2) somnolence et pauvre prise alimentaire ; 3) protrusion de la langue ; 4) rash cutané, diarrhée et troubles du sommeil.</p> <p>Pas de conclusion possible à partir de ces données⁷.</p> <p>Concentrations sériques maternelles inférieures au seuil de détection (39,5 ng/ml à 2 semaines et 32,8 ng/ml à 6 semaines) et inférieures à 2 ng/ml chez l'enfant⁷.</p>	<p>1 cas clinique avec passage modeste dans lait (dose d'exposition de l'enfant de 4,3 % des concentrations sériques maternelles) et aucun effet secondaire observé⁷.</p>	<p>Troubles de l'apprentissage et altération de la mémoire à court terme selon une étude chez le rat adulte exposé <i>in utero</i>⁶.</p>	<p>Préférer la plus petite dose possible².</p> <p>Surveiller l'apparition de somnolence et de symptômes extrapyramidaux chez l'enfant².</p> <p>Précaution particulière si prématurité (immaturité hépatique)².</p> <p>A éviter pendant l'allaitement⁷ bien que certains la considèrent compatible (<i>ratio concentrations</i> sériques enfant/mère inférieur à 10 %)².</p>
<p>Risperidone</p>	<p>Classe C^{5,7}.</p> <p>Données disponibles très limitées⁶.</p> <p>Pas d'effet tératogène direct dans les études animales⁵ mais plus de morts à la naissance chez le rat^{6,7}.</p> <p>Quelques cas décrits chez l'humain avec agénésie du corps calleux^{6,7}.</p> <p>Passage placentaire de 49,2 % (SD = 33,9 %)⁵.</p> <p>Quelques cas de malformations et de complications périnatales (facteurs confondants) mais pas de risque majoré de fausses couches ni de tératogénèse fœtale selon une revue de 201 cas⁵.</p>			

Quétiapine	<p>Classe C^{5,7}.</p> <p>Association avec retards d'ossification, petits poids de naissance et mortalité périnatale dans les études animales^{6,7}.</p> <p>Peu de passage placentaire chez l'humain (23,8 % avec SD de 11 %) et pas de variations pharmacocinétiques des concentrations sériques maternelles durant la grossesse⁵.</p> <p>Pas d'effets particuliers sur la grossesse, l'accouchement ou la période post-natale selon quelques petites études⁵.</p> <p>Pas de <i>pattern</i> récurrent identifié dans les cas sporadiques de malformations congénitales⁵.</p>	Pas de données disponibles ⁷ .	Nécessité de plus d'études ⁵ . Prudence chez les mères qui allaitent ⁷ .
Aripiprazole	<p>Classe C⁵.</p> <p>Toxicité sur le développement du fœtus avec effet tératogène possible dans les études animales (retards d'ossification et de croissance)^{5,6}.</p> <p>2 cas avec difficultés transitoires d'adaptation à la naissance⁵.</p> <p>1 cas clinique avec issue favorable⁵.</p>		
Amisulpride	<p>Non approuvé comme antipsychotique aux Etats-Unis⁵.</p> <p>Classe B3 selon l'ADEC (<i>Congenital Abnormalities Subcommittee of the Australian Drug Evaluation Committee</i>) (pris par un nombre limité de femmes enceintes ou en âge de procréer sans augmentation du nombre de malformation)⁵.</p> <p>Pas de tératogénèse dans les études animales⁵.</p>		
Sertindole	<p>Classe C⁵.</p> <p>Pas d'effet tératogène chez l'animal⁵.</p> <p>Pas de données disponibles chez l'humain⁵.</p>		

consultation pré-conceptionnelle.

Cette consultation devrait comprendre⁷ :

- Une information complète à propos du risque de développer une maladie psychiatrique lors d'une grossesse ou de la régler lorsqu'elle existe au préalable.
- Une bonne anamnèse comprenant l'histoire de la maladie et de la réponse au traitement.
- Un plan de traitement en cas de rechute pendant la grossesse ou le *postpartum*.

Pendant la grossesse^{2,6}

En ce qui concerne le risque de tératogénicité, une évaluation risques/bénéfices doit être établie pour mettre en place ou poursuivre un traitement. Celle-ci doit tenir compte des antécédents de la patiente (sévérité de la maladie, réponse au traitement dans le passé⁷) et des caractéristiques de la molécule (efficacité reconnue, tolérance, propriétés pharmacologiques, potentielles interactions avec d'autres médicaments). Lorsque c'est possible, il faut préférer des molécules validées par la FDA⁹. La décision doit toujours être discutée avec la patiente dans le respect du consentement éclairé. En effet, la plupart des patientes souffrant d'une pathologie mentale lourde ont la même capacité à prendre une décision concernant un traitement que n'importe quelle personne saine. Cette capacité peut être altérée totalement ou partiellement, mais généralement de façon transitoire et s'améliorera certainement sous traitement. Dans ce cas, le compagnon ou la famille des patientes devraient être consultés⁵.

Par ailleurs, chaque grossesse doit être surveillée de façon attentive avec recours à des tests spécifiques si nécessaire (échographie, alpha-fœtoprotéine, etc.)⁷.

Des alternatives au traitement médicamenteux peuvent aussi être envisagées dans certains cas (ECT)⁷.

La principale préoccupation concernant une future mère schizophrène est de prévenir une rechute liée à une interruption de traitement. Il est donc acceptable de tolérer un risque relatif de tératogénicité pour maintenir une stabilité mentale

pendant la grossesse⁵. Les futures mères devraient également être soutenues par d'autres moyens afin de les aider à tisser une bonne relation avec leur enfant comme un support psychologique à la maternité, un passage en unité mère-enfant ou un soutien social⁵.

A noter également que les concentrations plasmatiques des psychotropes peuvent diminuer chez la femme enceinte en raison d'un métabolisme hépatique accru et d'un volume circulant plus important. Ceci peut conduire à une majoration des symptômes psychiatriques² et les posologies doivent être adaptées.

Pendant l'allaitement⁷

L'O.M.S., l'AAP et l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* recommandent un allaitement exclusif durant les 6 premiers mois de vie et de poursuivre ensuite avec une alimentation complémentaire jusqu'à 6 à 12 mois. L'allaitement maternel, de par ses qualités nutritionnelles et immunologiques, influence de façon positive la santé de l'enfant (aspects développementaux, psychologiques, sociaux, économiques et environnementaux)¹.

Il est recommandé pour un allaitement sans risque que le *ratio dose* d'exposition de l'enfant/dose d'exposition de la mère n'excède pas 10 %^{1,7}.

En ce qui concerne le développement neurologique de l'enfant⁴

L'impact du traitement sur le développement de l'enfant à plus long terme est encore peu connu. Les risques devraient également être discutés avec la future mère et son partenaire.

Si un stabilisateur de l'humeur est nécessaire, il faut savoir que les données de la littérature concernant la carbamazépine restent controversées et que le valproate montre un risque plus important de tératogénicité et de réduction du périmètre crânien à la naissance comparativement à la lamotrigine et au clonazépam. La signification de ces observations et leur impact à long terme sont cependant encore non connus. Par ailleurs, l'exposition *in utero* au valproate a également été associée avec un risque majoré de troubles du spectre autistique chez les enfants.

Les SSRI semblent quant à eux dénués d'effets délétères.

En ce qui concerne les tricycliques, les antipsychotiques de première génération et les benzodiazépines, les données sont trop peu fournies pour prendre une décision éclairée. Aucune étude n'est en outre disponible concernant l'effet des antipsychotiques de seconde génération sur le développement de l'enfant exposé *in utero*.

D'autres études sont nécessaires. Celles-ci devraient tenir compte de facteurs confondants potentiels (QI, niveau d'éducation, état mental de la mère au cours de la première année de vie de l'enfant) et recourir à une méthodologie plus rigoureuse (outils objectifs de mesure comme l'EEG ou l'IRM pour cartographier et quantifier les changements observés en clinique).

BIBLIOGRAPHIE

1. Tripathi BM, Majumder P : Lactating mother and psychotropics drugs. *Mens Sana Monogr* 2010 ; 8 : 83-95
2. Desai G, Babu GN, Rajkumar RP, Chandra PS : More questions than answers ! Clinical dilemmas in psychopharmacology in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatry* 2009 ; 51 : 26-33
3. De Las Cuevas C, De La Rosa MA, Troyano JM, Sanz EJ : Are psychotropics drugs used in pregnancy ? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 ; 16 : 1018-23
4. Gentile S : Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depression and Anxiety* 2010 ; 27 : 675-86
5. Gentile S : Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophrenia Bulletin* 2010 ; 36 : 518-44
6. Grover S, Avasthi A, Sharma Y : Psychotropics in pregnancy : weighing the risks. *Indian J Med Res* 2006 ; 123 : 497-512
7. Ernst CL, Goldberg JF : The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 : 42-55
8. Allison SK : Psychotropic medication in pregnancy : ethical aspects and clinical management. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004 ; 18 : 194-205
9. Frank B, Gupta S, McGlynn DJ : Psychotropic medications and informed consent : a review. *Ann Clin Psychiatry* 2008 ; 20 : 87-95
10. Essock SM, Covell NH, Leckman-Westin E et al. : Identifying Clinically Questionable Psychotropic Prescribing Practices for Medicaid Recipients in New York State. *Psychiatric Services* 2009 ; 60
11. Marangell LB, Suppes T, Ketter TA et al. : Omega-3 fatty acids in bipolar disorder : clinical and research considerations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006 ; 75 : 315-21
12. (No authors listed) : Sleep complaints : Whenever possible, avoid the use of sleeping pills. *Prescrire Int* 2008 ; 17 : 206-12

Correspondance et tirés à part :

J. LANCINI
Hôpital Erasme
Département de Psychiatrie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : jlancini@ulb.ac.be

Travail reçu le 6 avril 2011 ; accepté dans sa version définitive le 23 septembre 2011.