

Peut-on prescrire du lithium pendant la grossesse ? Résumé d'une controverse

Can we prescribe lithium during pregnancy ? Summary of a controversy

I. Vinçotte¹ et P. Huguelet²

¹Service de Psychiatrie pénitentiaire, Département de Santé mentale et de Psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Chêne-Bourg, Suisse, ²Service de Psychiatrie générale, Département de Santé mentale et de Psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse

RESUME

Le lithium constitue le traitement de référence du trouble bipolaire. Il a été longtemps contre-indiqué pendant la grossesse en raison de sa tératogénicité, en particulier au niveau cardiaque. Des études épidémiologiques plus récentes montrent que le risque tératogène lié au lithium a été surestimé par le passé. Lors de la prise en charge d'une femme bipolaire enceinte, il faut tenir compte des risques liés à une exposition fœtale au stabilisateur de l'humeur mais aussi du risque de rechute chez la patiente en cas d'arrêt de traitement. Nous avons réalisé une revue de la littérature sur ce sujet. Dans la deuxième partie de l'article, nous nous sommes intéressés aux recommandations des auteurs quant aux éventuelles indications du lithium pendant la grossesse, au timing de la prophylaxie et aux précautions qui s'imposent pour minimiser les risques.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 17-21

ABSTRACT

Lithium is the standard treatment for bipolar disorder. It has long been contra-indicated during pregnancy because of its teratogenicity, especially regarding cardiac anomalies. More recent epidemiological studies show that the teratogenic risk of lithium has been overestimated in the past. When caring for a pregnant bipolar woman, physicians should consider the risk of fetal exposure to a mood stabilizer but also the risk of relapse if the treatment is interrupted. We have conducted a literature review on this subject. In the second part of the article, we have looked at the authors' recommendations about possible administration of lithium during pregnancy, timing of prophylaxis and precautions to minimize risks.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 17-21

Key words : lithium, pregnancy, bipolar disorder

INTRODUCTION

La prévalence du trouble bipolaire est estimée à 2,4 % de la population¹. On le rencontre donc fréquemment dans la pratique clinique en psychiatrie. De surcroît, ce trouble se déclare généralement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, ce qui confère aux femmes un risque d'épisodes pendant la période reproductive². Certaines études suggèrent que la grossesse a un effet protecteur sur le trouble bipolaire³. Cet effet protecteur est largement controversé et, s'il existe, ne permet pas d'éviter une rechute à l'arrêt d'un traitement stabilisateur de l'humeur⁴. En outre, le *post-partum* est une période à risque élevé de décompensation psychique chez les femmes souffrant d'un trouble bipolaire⁵.

Le lithium reste le traitement de référence du trouble bipolaire. Il a prouvé son efficacité dans la prévention des rechutes et du suicide chez les patients bipolaires^{6,7}. Les principaux risques liés à l'utilisation du lithium sont la réduction de la capacité du rein à concentrer l'urine, l'hypothyroïdie, l'hyperparathyroïdie et la prise de poids⁸. L'utilisation du lithium au cours de la grossesse a été considérée comme contre-indiquée pendant des décennies en raison de sa potentielle toxicité pour le fœtus. Cependant, des études épidémiologiques récentes montrent que le risque tératogène lié au lithium est plus faible que celui estimé précédemment⁹.

Au cours de la prise en charge d'une femme bipolaire enceinte ou ayant un désir de grossesse, le

clinicien est amené à se poser différentes questions d'ordre médical et éthique : faut-il favoriser la santé de la mère ou protéger le fœtus ? Comment concilier des choix orientés par l'intérêt clinique avec le respect de contraintes médico-légales qui pourraient parfois les contredire ? Il nous a paru utile de réaliser une revue de la littérature sur ce thème afin de déterminer les possibilités de prescription du lithium au cours de la grossesse et, le cas échéant, les précautions qui s'imposent.

METHODE

Nous avons réalisé une revue de la littérature à partir de la base de données *Pubmed/Medline* en utilisant les mots-clés " lithium ", " bipolar disorder " et " pregnancy ". Nous avons également consulté les recommandations du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.

DONNEES DE LA LITTERATURE

Risques liés à l'exposition fœtale au lithium

Avant de discuter des effets tératogènes du lithium, il faut noter qu'une large étude de cohorte basée sur la population réalisée à partir des données des registres nationaux de la santé en Suède a montré que le trouble bipolaire était intrinsèquement lié à un risque accru de complications de la grossesse et de l'accouchement, que les femmes soient traitées ou non. Les comportements néfastes et les comorbidités fréquemment associées au trouble bipolaire peuvent expliquer en partie ces résultats. Des taux plus élevés de tabagisme, de surpoids et d'abus d'alcool ou de drogues ont été retrouvés dans cette étude chez les femmes bipolaires traitées et non traitées¹⁰. Aussi, comme mentionné plus haut, il semble que le risque tératogène lié au lithium est plus limité qu'on ne le pensait initialement⁹. En 1992, une étude prospective multicentrique menée chez des femmes traitées par lithium au cours du premier trimestre de la grossesse a montré que le taux de malformations congénitales majeures des nouveau-nés exposés au lithium *in utero* ne différait pas de manière significative de celui du groupe contrôle¹¹. Cependant, nous ne disposons pas de données permettant une estimation satisfaisante de la fréquence des cardiopathies associées au lithium.

Le lithium, comme la majorité des psychotropes, passe la barrière placentaire. Pour des raisons éthiques évidentes, aucune étude randomisée contrôlée n'a été réalisée pour étudier les effets néfastes d'un médicament sur le fœtus.

- Malformations cardiaques

Dans les années 1970, l'analyse de 143 cas d'utilisation de lithium au cours de la grossesse recueillis dans l'" *International Register of Lithium Babies* " a montré un taux de malformations cardiovasculaires 400 fois plus élevé chez les nouveau-nés soumis à une exposition au lithium *in utero* que dans la population générale¹². La malformation cardiaque en cause est l'anomalie

d'Ebstein, malformation congénitale de la valve tricuspide. La période critique est celle de l'organogenèse cardiaque, soit entre la 5^e et la 10^e semaine d'âge gestationnel.

L'anomalie d'Ebstein est présente à un taux extrêmement faible, 1:20.000, dans la population générale. Des études récentes montrent que le risque d'anomalie d'Ebstein s'élève entre 1:1.000 et 2:1.000 chez les nouveau-nés soumis à une exposition fœtale au lithium, soit 20 à 40 fois plus que dans la population générale. Cependant le risque absolu reste très faible².

- Polyhydramnios

Des cas de *polyhydramnios* (qui se caractérise par l'excès de liquide amniotique dans lequel baigne le fœtus pendant la grossesse) ont été décrits. Le mécanisme supposé est le suivant : le lithium traverse la barrière placentaire et entraîne une polyurie chez le fœtus, résultant en un *polyhydramnios*^{13,14}.

- Effets sur la croissance intra-utérine

Une étude prospective multicentrique montre que le poids de naissance des nouveau-nés ayant été exposés au lithium au cours de la grossesse est significativement plus élevé que celui des contrôles, et ce malgré un tabagisme plus important chez les mères traitées par lithium¹². Le mécanisme sous-jacent n'est pas connu.

- Atteinte neurodéveloppementale

L'étude du suivi de 60 enfants ayant été exposés au lithium *in utero* et qui n'étaient pas malformés à la naissance a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation des anomalies physiques ou mentales chez ces enfants. Les frères et sœurs des sujets n'ayant pas été exposés au lithium pendant la grossesse constituaient le groupe contrôle¹⁵. Une étude rétrospective plus récente évaluant les effets à long terme d'une exposition au lithium *in utero* n'a pas montré d'effet néfaste du lithium sur le développement neurologique et cognitif¹⁶.

- Complications néonatales

L'utilisation du lithium en fin de grossesse est associée à des complications néonatales, à savoir une dysfonction cardiaque, un diabète insipide, une hypothyroïdie, une hypotonie, une léthargie, des anomalies hépatiques ou des difficultés respiratoires^{17,18}.

Risques liés à l'arrêt d'un traitement thymostabilisateur au cours de la grossesse ou en *post-partum*

Lors de la prise en charge d'une femme bipolaire enceinte, les risques pour le fœtus évoqués plus haut doivent être mis en balance avec le risque de rechute pour la patiente. La stabilité de l'humeur de la patiente est évidemment dans son intérêt, mais aussi dans celui du fœtus qui pourrait pâtir des conséquences d'une rechute (comportements à risque liés à une désinhibition, prise de substances, mauvaise alimentation, ...).

La probabilité d'une rechute est considérable-

ment réduite par la prise d'un traitement stabilisateur de l'humeur prophylactique. Viguera *et al.* ont comparé le taux de rechutes chez des femmes bipolaires enceintes qui interrompent ou non un traitement stabilisateur de l'humeur⁴. Cette étude de cohorte montre un risque global de rechute au cours de la grossesse de 71 %. Ce risque est 2,3 fois plus élevé après arrêt du traitement thymostabilisateur (85,5 %) qu'en cas de poursuite du traitement (37 %). En outre, les auteurs ont recensé 3,8 fois plus d'épisodes dépressifs ou mixtes (79,4 %) que d'épisodes maniaques ou hypomaniaques (20,6 %) et cette différence est plus marquée chez les patientes ayant interrompu le traitement. Les auteurs concluent que l'arrêt d'un tel traitement pendant la grossesse, surtout de manière abrupte, est lié à un risque accru de rechute chez la femme bipolaire, le plus souvent sous forme d'un épisode dépressif ou mixte⁴. Par conséquent, la prise en charge d'une femme bipolaire enceinte doit considérer le risque lié à l'exposition fœtale au stabilisateur de l'humeur mais aussi le risque de décompensation psychique et la morbidité associée à l'arrêt du traitement prophylactique.

Une large étude de cohorte réalisée chez des femmes souffrant d'un trouble de l'humeur a montré que le *post-partum* était une période à plus haut risque de décompensation thymique que la grossesse⁵. Les femmes bipolaires sont plus vulnérables que les femmes unipolaires et les décompensations se font essentiellement sur un mode dépressif. En effet, dans cette étude de cohorte portant sur 2.252 grossesses de patientes souffrant d'un trouble de l'humeur, 23 % des femmes bipolaires ont présenté un épisode de décompensation thymique au cours de la grossesse et 52 % dans le *post-partum*. Parmi les femmes présentant un trouble dépressif unipolaire, 4,6 % ont présenté un épisode thymique au cours de la grossesse et 30 % dans le *post-partum*. Cette étude a également révélé que le début de la maladie précoce et un taux élevé de rechutes dans les antécédents constituaient des facteurs de risque⁵. En outre, le risque de décompensation psychique après une première grossesse est moins élevé qu'après les grossesses suivantes et ce risque croît avec le nombre de grossesses¹⁹.

Une étude comparant le taux de rechutes après l'arrêt du lithium chez des femmes bipolaires enceintes et non enceintes a montré un taux de rechutes similaire au cours des 40 premières semaines après l'arrêt du traitement dans les deux groupes. Ce risque était nettement plus bas pour les deux groupes dans l'année précédant l'arrêt du lithium. Parmi les sujets restés stables au cours des 40 premières semaines, le taux de rechutes s'est avéré 2,9 fois plus élevé chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes au-delà de 40 semaines d'arrêt du lithium²⁰.

La prise d'un traitement stabilisateur de l'humeur dans le *post-partum* réduit le nombre d'épisodes thymiques au cours de cette période particulièrement à risque²¹. Plusieurs études ont également montré

l'efficacité du lithium dans la prévention de la psychose du *post-partum* chez les femmes à risque²²⁻²⁴. La prévalence de la psychose du *post-partum* est de 1 à 2 pour 1.000 naissances dans la population générale et ce taux est 100 fois plus élevé chez les femmes ayant un antécédent de psychose du *post-partum* ou souffrant d'un trouble bipolaire^{25,26}. La psychose du *post-partum* est associée à un risque de suicide et d'infanticide et constitue une urgence psychiatrique^{26,27}. Elle handicape le développement de la relation mère-enfant qui joue un rôle essentiel dans le développement de l'enfant. Il convient donc de prévenir cette complication chez les sujets à risque.

IMPLICATIONS CLINIQUES

La nécessité d'un traitement stabilisateur de l'humeur prophylactique chez les femmes bipolaires au cours de la grossesse est actuellement reconnue. Le timing de cette prophylaxie reste à déterminer, en tenant compte de la balance entre les risques et les bénéfices pour la mère et le fœtus. Dans une étude récente, les auteurs ont comparé les effets de l'utilisation du lithium tout au long de la grossesse par rapport à son introduction dans le *post-partum* chez des femmes à risque²⁸. Les femmes ayant un antécédent de psychose limitée au *post-partum* sont restées stables pendant la grossesse même si elles n'étaient pas traitées alors que les patientes souffrant d'un trouble bipolaire ont présenté des décompensations thymiques au cours de la grossesse. Les auteurs recommandent donc de débiter le traitement par lithium dans le *post-partum* immédiat chez les femmes ayant un antécédent de psychose limitée au *post-partum* et de donner un traitement prophylactique continu tout au long de la grossesse et dans le *post-partum* aux patientes bipolaires²⁸. Chez les femmes bipolaires, le moment de la grossesse auquel le lithium doit être réintroduit dépend de la sévérité du trouble (qui est fonction du nombre et de la gravité des épisodes de décompensation thymique antérieurs). En effet, le risque tératogène, en particulier le risque de malformation cardiaque, est maximal au cours du premier trimestre et la prise de lithium après le premier trimestre n'est pas associée à un risque tératogène majeur. La prescription de lithium au cours du premier trimestre doit donc être réservée aux formes très sévères du trouble bipolaire. Dans les formes légères du trouble bipolaire (petit nombre de décompensations, longues périodes de stabilité thymique, bon soutien psychosocial), un arrêt du traitement thymostabilisateur peut être envisagé en maintenant un suivi psychiatrique régulier avec une attention particulière portée aux premiers signes de décompensation psychique. Lorsque le traitement stabilisateur d'humeur est interrompu, l'arrêt doit se faire de manière progressive plutôt que brutale afin de diminuer le risque de rechute. La situation est plus aisée lorsque la grossesse est planifiée ; elle devient plus compliquée lorsqu'il faut déterminer une stratégie alors que la grossesse a déjà débuté.

En pratique, si le lithium s'avère nécessaire à

l'équilibre maternel, il peut être instauré sous réserve d'une surveillance adaptée. Dans les cas où le lithium doit être introduit pendant la période à risque de malformation cardiaque (J21 à J50 post-conception), le dépistage est possible et se base sur l'échographie cardiaque fœtale à partir de 22-24 semaines d'aménorrhée. 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 passée²⁹.

Par ailleurs, il a été démontré que des taux sériques élevés de lithium au moment de l'accouchement sont associés à des complications néonatales (dysfonction cardiaque, diabète insipide, hypothyroïdie, hypotonie, léthargie, anomalies hépatiques, difficultés respiratoires) et que les concentrations de lithium peuvent être diminuées par une brève suspension du traitement avant l'accouchement. Il est donc recommandé, dans les cas où le lithium est indiqué en fin de grossesse, d'interrompre le traitement dans les 24 à 48 heures précédant l'accouchement afin d'améliorer le bien-être du nouveau-né¹⁸.

La surveillance accrue des lithémies maternelles est un paramètre important du suivi des femmes enceintes sous lithium. Certaines équipes proposent une lithémie mensuelle, puis une lithémie hebdomadaire le dernier mois de grossesse. Le volume de liquide amniotique devra également être surveillé²⁹.

Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, le médecin prescripteur doit en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né. Enfin, la littérature fournit peu de données sur le passage du lithium dans le lait maternel et l'allaitement est classiquement déconseillé en cas de traitement de la mère par lithium²⁹.

Alors que l'acide valproïque et la carbamazépine sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse en raison de leur tératogénéité², les neuroleptiques peuvent être considérés comme une alternative au lithium chez une femme bipolaire enceinte. Les données de la littérature sur la tératogénéité des neuroleptiques sont peu concluantes et parfois contradictoires^{30,31}. Les neuroleptiques atypiques sont associés à une augmentation du risque de diabète gestationnel et d'accouchement prématuré^{30,32}. Dans tous les cas, le choix d'un stabilisateur de l'humeur préventif au cours de la grossesse doit se faire en fonction des risques connus pour le fœtus mais aussi de la réponse de la patiente aux médicaments qu'elle a reçus par le passé. Il est conseillé d'éviter la polymédication afin de limiter les risques pour le fœtus.

CONCLUSION

La grossesse a d'abord été considérée comme une contre-indication absolue à la prescription de

lithium en raison de ses effets tératogènes. Des études épidémiologiques plus récentes montrent que ce risque a été surestimé par le passé. Néanmoins, les données dont nous disposons actuellement ne nous permettent pas d'avoir une estimation précise de la fréquence des malformations congénitales associées. Il est actuellement considéré que le lithium peut être indiqué dans certains cas en respectant des précautions particulières.

Les femmes bipolaires sont à risque de rechute au cours de la grossesse et plus encore dans le *post-partum*. Tout épisode psycho-pathologique est préjudiciable pour la patiente et l'établissement de la relation mère-enfant qui joue un rôle crucial dans le développement du nouveau-né. En particulier, la psychose du *post-partum* peut avoir des conséquences sérieuses. En effet, elle est associée à un risque de suicide et d'infanticide et peut être efficacement prévenue par un traitement stabilisateur de l'humeur chez les patientes bipolaires particulièrement à risque.

Il est donc recommandé de tenir compte de la balance risque-bénéfice lors de la prise en charge d'une patiente bipolaire enceinte. Le lithium peut être indiqué au cours de la grossesse chez les patientes qui répondent à ce traitement et présentent un risque de décompensation élevé. Afin de réduire le risque tératogène, le lithium peut être interrompu pendant le premier trimestre qui correspond à la période de l'organogenèse cardiaque. Il est recommandé de doser régulièrement le lithium afin de s'assurer que le taux sanguin se situe dans la fourchette thérapeutique et d'éviter un surdosage. En outre, les complications néonatales liées au lithium peuvent être prévenues par un arrêt du traitement dans les 24 à 48 heures précédant l'accouchement.

Les neuroleptiques typiques et atypiques sont une alternative au lithium chez la patiente bipolaire enceinte, dès lors que certains d'entre eux ont démontré leur efficacité antimaniaque et stabilisatrice de l'humeur. Cependant, il convient de noter que les effets à court et à long terme sur le fœtus sont à ce jour mal connus pour la plupart des neuroleptiques de seconde génération. A noter que, comme toujours lors du choix d'un psychotrope, le choix du stabilisateur de l'humeur doit être orienté par la réponse de la patiente aux médicaments qu'elle a reçus par le passé.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Merikangas KR, Jin R, He JP *et al.* : Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011 ; 68 : 241-51
2. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z *et al.* : Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 608-20
3. Grof P, Robbins W, Alda M *et al.* : Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000 ; 61 : 31-9

4. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ *et al.* : Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy : prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1817-24
5. 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 ; 168 : 1179-85
6. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR : Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders : a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005 ; 162 : 1805-19
7. The BALANCE investigators *and al.* : Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE) : a randomized open-label trial. *Lancet* 2010 ; 375 : 385-95
8. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR : Lithium toxicity profile : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012 ; 379 : 721-8
9. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML : A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994 ; 271 : 146-50
10. 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 stabilizers for bipolar disorder : population based cohort study. *BMJ* 2012 ; 345 : e7085
11. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K *et al.* : Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992 ; 339 : 530-3
12. Weinstein MR, Goldfield M : Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1975 ; 132 : 529-31
13. Ang MS, Thorp JA, Parisi VM : Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990 ; 76 : 517-9
14. Krause S, Ebbesen F, Lange AP : Polyhydramnios with maternal lithium treatment. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 504-6
15. Schou M : What happened later to the lithium babies ? a follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976 ; 54 : 193-7
16. van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ : Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 2012 ; 88 : 375-8
17. Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA : Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 245-9
18. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN : Lithium placental passage and obstetrical outcome : implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005 ; 162 : 2162-70
19. Freeman MP, Keck PE Jr, McElroy SL : Postpartum depression with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 652
20. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ : Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 179-84
21. Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, Heckscher E, Rosenbaum JF : Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 1641-5
22. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R : Managing bipolar disorder during pregnancy : weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002 ; 47 : 426-36
23. Spinelli MG : Postpartum psychosis : detection of risk and management. *Am J Psychiatry* 2009 ; 166 : 405-8
24. Spinelli MG : Maternal infanticide associated with mental illness : prevention and the promise of saved lives. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 1548-57
25. Stewart DE : Prophylactic lithium in postpartum affective psychosis. *J Nerv Ment Dis* 1988 ; 176 : 485-9
26. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendell RE, van Hulst AM : Prophylactic lithium in puerperal psychosis. The experience of three centres. *Br J Psychiatry* 1991 ; 158 : 393-7
27. McKenzie M, Deakin JF : Puerperal affective psychosis : is there a case for lithium prophylaxis ? *Br J Psychiatry* 1993 ; 162 : 564-5
28. Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS, Koorengel KM, Steegers EA, Kushner SA : Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiatry* 2012 ; 169 : 609-15
29. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : Lithium : http://www.lecrat.org/article.php?id_article=360
30. Oyeboode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F : Psychotropics in pregnancy : safety and other considerations. *Pharmacol Ther* 2012 ; 135 : 71-7
31. Gentile S : Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010 ; 36 : 518-44
32. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H : Antipsychotics during pregnancy : relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012 ; 69 : 715-21

Correspondance et tirés à part :

I. VINCOTTE
Hôpitaux Universitaires de Genève
Clinique Belle-Idée
Service de Psychiatrie pénitentiaire
Département de Santé mentale et de Psychiatrie
Chemin du Petit-Bel-Air 2
1225 Chêne-Bourg
Suisse
E-mail : isabelle.vincotte@hcuge.ch

Travail reçu le 18 juin 2013 ; accepté dans sa version définitive le 27 septembre 2013.