



PSYCHOTROPES : GROSSESSE ET ALLAITEMENT

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE PRESENTE PAR

Docteur Abdelmoughit CHAOUQI

Né le 28-02-1983 0 Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE

EN MEDECINE

Option : Psychiatrie

**Sous la direction de :
Professeur Aalouane Rachid**

Session Mai 2018

REMERCIEMENTS

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui, de près ou de loin, m'ont apporté leur aide le long de mon parcours médical

Je n'oublie pas ma chère femme, mes parents, pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

J'adresse ma plus grande gratitude à tous mes proches et mes amis qui m'ont toujours encouragé au cours de mes études médicales

A notre maître Monsieur le Professeur Aalouane Rachid

J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Vous resterez toujours à mes yeux, ce brillant professeur d'urologie s'exprimant avec aisance et qui est très généreux dans la transmission de son savoir aux étudiants qui restent exemplaires. Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de votre Savoir.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre maître Monsieur le professeur Ramouz Ismail

J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement, de votre expérience et de vos conseils avisés tout au long de mes études de résidanat. Votre compétence pratique, vos

connaissances très vastes, vos qualités humaines font de vous un maître bien aimé de tous. Qu'il me soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler ma profonde gratitude.

Je voudrais être digne de la confiance que vous m'avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre maître, Monsieur le professeur Yassari Mohcine

Merci de m'avoir permis de rédiger ce travail Cher Maître. Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect et la considération que j'ai pour vous. Je suis très touché par votre extrême courtoisie et le dévouement avec lequel vous m'aviez encadré tout au long de ce travail. Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. J'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide. Je vous adresse mes plus sincères remerciements et vous assure de mon profond respect.

PLAN

INTRODUCTION	4
I. développement embryo-foetal	7
1. Période embryonnaire:	7
2. Période foetale :	8
II. Les effets des substances exogènes sur le développement embryonnaire	9
1. Agent tératogène et foetotoxique.....	9
2. Le médicament comme agent tératogène (ou foetotoxique) potentiel :	10
3. Calendrier des risques tératogènes	10
4. Les autres effets potentiels des médicaments utilisés pendant la grossesse	12
III. Particularité de la pharmacocinétique des médicaments durant la grossesse.....	15
A. Modifications physiologiques chez la femme enceinte et conséquences sur la cinétique des médicaments	15
B. Le passage transplacentaire et la cinétique des médicaments dans l'unité foeto- placentaire	20
IV. Les anxiolytiques et/ou hypnotiques :	26
V. LES ANTIDEPRESSEURS	30
VI. Les antipsychotiques :	35
VII. Les thymorégulateurs	39
Règles pour prescrire chez la femme enceinte et allaitement	45
I. Généralités:	46
II. Dépression :	49
III. Trouble bipolaire	51
IV. Schizophrénie et autres troubles psychotiques :	54
CONCLUSION.....	55
REFERENCES	57

INTRODUCTION

La maternité a longtemps été considérée comme « protectrice » vis-à-vis des fluctuations d'humeur. Ainsi les traitements étaient suspendus ou allégés, pensant que les hormones maternelles suffiraient à stabiliser les troubles psychiques de la parturiente.

Cependant, il est aujourd'hui démontré que la grossesse et le post-partum fragilisent encore plus la femme. Ainsi les troubles psychiatriques peuvent s'en trouver décuplés, et les premiers signes d'une instabilité psychiatrique peuvent se dévoiler durant la maternité. Un traitement médicamenteux au cours de la grossesse peut alors s'avérer incontournable. (1,2)

Mais la prise en charge médicamenteuse d'une femme enceinte reste délicate. En effet, l'utilisation de médicament au cours de la grossesse n'est pas anodine, puisqu'elle peut être responsable d'une atteinte embryo-foetale. Ainsi, les femmes enceintes ont tendance à interrompre leur traitement sans avis médical. La grossesse se positionne donc comme un facteur déterminant la discontinuité d'un traitement. Ceci étant renforcé par l'opinion publique, défavorable à la prise de tout médicament chez la parturiente. (3) Cependant, dans le domaine de la psychiatrie, l'arrêt brutal du traitement peut présenter un risque et doit être évité. Le suivi médical a donc un intérêt primordial pendant la période de grossesse.

En effet, les troubles psychiatriques peuvent avoir des conséquences graves sur son déroulement : conduites à risques, non investissement de la maternité, tentative de suicide...(4) Selon l'HAS, les grossesses de femmes atteintes de troubles psychiatriques sont considérées comme « grossesses à risques ». Même si certains traitements ont des conséquences connues sur le déroulement de la grossesse, nous manquons de recul pour les autres, et les données actuelles ne permettent pas de trancher sur l'innocuité des molécules face au fœtus. Ainsi, des recherches et des

informations supplémentaires sont encore nécessaires pour pouvoir prendre en charge ces grossesses avec le moins de risque possible et en connaissance de cause. (4). Sachant que l'évolution « normale » d'une grossesse peut être émaillée d'un taux de 10 à 20 pour cent d'avortement spontané et de 2 à 3 pour cent de malformations (33).

Nous avons donc essayé de répondre aux diverses questions entourant le traitement d'une parturiente par des psychotropes au cours de ce travail de mémoire. Pour cela, nous avons analysé la pharmacocinétique des médicaments au cours de la grossesse et les périodes à risque d'atteinte embryo-foetale. Puis, nous avons étudié les données concernant l'utilisation de chaque famille de psychotrope pendant la grossesse.

I. développement embryo-foetal

Le développement prénatal peut être divisé en deux parties :

- une **période embryonnaire**, qui démarre au moment de la fécondation et qui couvre les huit premières semaines de grossesse.
- une **période foetale**, qui correspond au sept derniers mois du développement prénatal.

1. Période embryonnaire:

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

La première semaine de développement embryonnaire qui fait suite à la fécondation correspond aux phases de segmentation et de migration de l'oeuf. A la fin de cette semaine commencera l'implantation dans la muqueuse utérine. Du huitième au quatorzième jour post conception, c'est la phase de nidation et d'implantation ainsi que de la transformation de l'embryoblaste en embryon didermique. Ce dernier est constitué de deux feuillets :

l'endoblaste (qui donnera le sac vitellin) et l'ectoblaste (qui donnera la cavité amniotique).

Cette période est le stade du « tout ou rien ». C'est-à-dire que l'exposition à un xénobiotique (comme un médicament) durant cette période peut soit stopper la grossesse par une fausse couche, ou n'avoir aucun effet.

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

C'est à partir de la quatrième semaine que débiteront l'**organogenèse** et la **morphogenèse**. C'est le développement de l'ébauche des organes et de l'ensemble

des systèmes qui permettront à l'organisme humain de fonctionner normalement. Des cellules de chacun des trois feuillets vont subir des différenciations qui conduiront à la constitution de l'organisme. Vers la fin du deuxième mois les principales formes extérieures du corps sont reconnaissables.

La période embryonnaire est une phase critique de l'organogenèse.

En effet, la mise en place des organes au cours de cette période permet de décrire pour chaque appareil, une phase critique importante à connaître en cas d'exposition à un facteur tératogène. L'atteinte d'une ébauche engendre un arrêt du développement de l'organe et l'incapacité à franchir les étapes ultérieures de l'organogenèse. Il en résulte des anomalies en cascade à l'origine de malformations congénitales. (13-14-15)

2. Période foetale :

A partir de la 9^{ème} semaine de grossesse nous parlons de fœtus. Ce dernier a acquis les caractéristiques de l'espèce et au cours de cette période il va entrer dans une phase de maturation et de croissance volumique. La croissance foetale est rapide et caractérisée par le développement rapide du placenta et par des modifications des proportions des segments du corps. Comme nous l'avons vu précédemment, certains organes continuent à se différencier pendant cette période (organes génitaux, système rénal). (13-14-15)

II. Les effets des substances exogènes sur le développement embryonnaire

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

1. Agent tératogène et foetotoxique

- **Agent tératogène :**

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

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

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

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

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

Cependant il n'est pas aussi facile de prévenir l'apparition de malformation. Le seul point sur lequel il est possible de travailler est d'éviter l'exposition à un risque potentiel (médicaments, radiations, agents infectieux...)(5-6-7)

- **Agent foetotoxique :**

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

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

Administrer ou prescrire un médicament à la femme enceinte n'est pas si facile, car un risque tératogène (et foetotoxique) existe. C'est le scandale du thalidomide qui a fait « apparaître » les potentielles propriétés tératogènes des médicaments. Suite à l'observation de malformations imputables à ce médicament (phocomélie), une attention particulière s'est portée sur l'effet tératogène des médicaments. A l'heure actuelle ce risque n'a été étudié que pour très peu de médicaments. En effet, il est difficile de prévoir les effets des médicaments chez la femme enceinte puisque pour des raisons éthiques elles sont exclues des essais cliniques.(5-6-7)

3. Calendrier des risques tératogènes

Un agent tératogène peut être à l'origine de malformation. Il existe, au cours du développement, des périodes critiques caractéristiques de l'espèce au cours desquelles chacun des tissus et organes en formation a une sensibilité maximale aux agents tératogènes. La fenêtre d'action de ces agents se situe au cours de

l'organogenèse avec des timings différents selon la zone et l'espèce. Ainsi la gravité d'une malformation est due à la résultante de plusieurs facteurs, parmi lesquels la nature et l'intensité de l'agent tératogène, ainsi que la période à laquelle il agit et l'espèce considérée. Ceci rend donc difficile l'extrapolation de l'animal à l'espèce humaine à partir des expérimentations animales.

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

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

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

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

- Le système nerveux : de la troisième à la huitième semaine de développement le risque est majeur, puis il régresse en début de période foetale. Toute la période de l'organogenèse est donc à risque. Nous verrons dans la partie concernant les psychotropes que certains sont

responsables d'anomalie de fermeture du tube neural. Ce phénomène de fermeture se déroule vers le 35ème jour de grossesse, une exposition à ces médicaments près de cette période présente un risque.

- Le système cardiaque : il se met en place de la fin de la troisième semaine à la septième. Ce qui correspond à la période à risque de malformation cardiaque.
- Le palais : cette partie de la tête peut être le siège d'une malformation assez connue : la fente orale ou fente labiale/palatine, communément nommée « bec de lièvre ». Les agents tératogènes agiront alors entre la sixième et la huitième semaine de développement.
- Les organes génitaux : des anomalies peuvent apparaître suite à une exposition en fin d'organogenèse entre la septième et la neuvième semaine de grossesse.
- Les membres : la formation des bras commence légèrement avant celle des jambes mais la période à risque est à peu près similaire : de la 4ème à la 6ème semaine.(5-6-7)

4. Les autres effets potentiels des médicaments utilisés pendant la grossesse

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

Les effets néonataux sont ceux observés à la naissance ou dans les premières heures de vie chez le nouveau-né. Ils peuvent prendre plusieurs formes selon la molécule en cause, et sont généralement réversibles en quelques jours. Une prise en

charge spéciale sera souvent nécessaire avec une surveillance renforcée et parfois des examens supplémentaires. Ils surviennent lors d'une exposition en fin de grossesse, près du terme.

Les effets à long terme sur le développement sont encore trop peu suivis chez les enfants exposés à des médicaments pendant la vie intra-utérine. Comme nous le verrons pour certains psychotropes, quelques études sur le sujet commencent à apparaître. (5-6-7)

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

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

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

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

- Risque A : études contrôlées ne montrant aucun risque chez l'homme
- Risque B : aucun risque tératogène chez l'animal

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

Cette classification vient d'être revue en « 3 catégories : grossesse, l'allaitement, effets sur le potentiel de reproduction chez l'homme et la femme.

Il faut donc se rappeler que le risque zéro n'existe pas, de plus, le taux moyen de malformation dans la population générale est estimé de 2 à 3% (33)

- Ensuite, certains traitements sont indispensables à la mère, et un médicament « à risque » ne doit pas forcément dire « contre-indiqué » en cours de grossesse, car il serait parfois encore plus délétère pour la dyade mère-fœtus de ne pas traiter. Le diagnostic anténatal permet aussi de détecter les éventuelles anomalies.

III. Particularité de la pharmacocinétique des médicaments durant la grossesse

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

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

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

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

1. L'absorption

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

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

Différents points semblent être modifiés au niveau gastro-intestinal :

- La motilité gastrique et intestinale est réduite.
- Le temps de vidange gastrique et le temps de transit intestinal sont eux majorés de 30 à 50%.

Ces phénomènes seraient dus à l'augmentation de la progestérone qui réduit la motilité et le péristaltisme intestinal.

- Le mucus et le pH du milieu sont augmentés par la diminution des sécrétions gastriques et de l'activité protéolytique. Le changement de pH est à l'origine d'une modification de l'ionisation des bases faibles et des

acides. *(les bases faibles seront alors plus facilement absorbées que les acides car non ionisées.)*

- Les débits sanguins cardiaque et intestinal sont plus élevés.
- Les nausées et les vomissements, fréquents au cours des premiers mois de grossesse, peuvent aussi perturber le mécanisme d'absorption des médicaments pris par voie orale. L'HCG (hormone chorionique gonadotrope) serait responsable de ces désagréments.

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

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

- Absorption pulmonaire : (7)

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

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

Suite à ces changements, les particules des aérosols médicamenteux pénètrent plus rapidement jusqu'aux alvéoles, la résorption des molécules administrées par cette voie est donc majorée. Nous pouvons ajouter que les autres types de particules, gaz et vapeurs (polluants, toxiques volatils...) sont aussi plus facilement absorbés. Le risque d'intoxication par ces substances est donc augmenté chez la femme enceinte.

- Les autres niveaux d'absorption : (8)

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

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

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

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

- . **Les compartiments hydriques et lipidiques sont augmentés :**

La redistribution des compartiments liquidiens est représentée par un ajout de huit litres d'eau, dont 60% font partie de l'unité fœto-placentaire. Le volume

apparent de distribution des médicaments se trouve donc modifié (maximum atteint entre la 30^{ème} et la 36^{ème} semaine de grossesse). Il en résulte une modification de la distribution des médicaments hydrosolubles.

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

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

- **Au niveau des protéines plasmatiques**, il peut être observé certains changements : l'albumine est la principale protéine plasmatique à laquelle se fixent certains médicaments. Cette dernière voit ses taux baisser pendant la grossesse, conséquence de l'hémodilution. (On parle d'Hypoalbuminémie dilutionnelle physiologique.)

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

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

3. La métabolisation

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

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

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

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

Récemment il a été mis en évidence une augmentation de l'activité du cytochrome CYP2D6 dans une étude concernant dix-sept femmes enceintes de trente-six semaines comparées à un groupe témoin en période post-partum. On a pu ainsi prévoir une augmentation de la clairance des molécules métabolisées par ce cytochrome. Notons que certains psychotropes sont concernés : halopéridol, imipramine, clomipramine et paroxétine. (5-7-9-10)

4. L'élimination

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

Pour information, les valeurs de pharmacocinétique de la femme non gravide, donc normales, sont retrouvées deux mois après le post-partum.(5-6-7-8-9-10)

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

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

1. Le placenta

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

Le placenta a deux rôles principaux :

- Tout d'abord, il va permettre les **échanges sanguins, gazeux et nutritionnels** entre la mère et l'embryon (puis le foetus). Il est donc indispensable à la croissance et à la survie de l'oeuf. Les circulations

maternelles et foetales ne communiquent pas mais sont séparées par le revêtement de la villosité et par les parois des vaisseaux. C'est à travers ces « barrières » placentaires que vont s'effectuer les échanges d'oxygène et de dioxydes de carbone (c'est la respiration foetale), et les apports en glucides, lipides, protéines et sels minéraux (c'est la nutrition).

- Enfin il fonctionne comme une **glande endocrine** et ainsi il sécrète certaines hormones seules : l'H.C.G et l'hormone lactogène placentaire (ou H.L.P), dont l'activité et la structure s'apparentent à celles de l'hormone de croissance et de la prolactine. Le placenta sécrète aussi des hormones sexuelles stéroïdiennes comme la progestérone et les oestrogènes mais en association avec les compartiments maternel et foetal. (8-13)

2. Le passage trans-placentaire

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

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

- La constante d'acidité pKa (les molécules non ionisées passent plus facilement)
- Le poids moléculaire : tous les médicaments d'un poids moléculaire inférieur à 600 daltons passent le placenta. Seules de grosses molécules telles que l'insuline et l'héparine seront stoppées.
- La liposolubilité (facteur déterminant en cas de poids moléculaire limité, ainsi les médicaments lipophiles comme les psychotropes passeront plus facilement)

- Le pH : on observe un gradient de pH de la mère vers le fœtus, ce qui favorise le passage des bases faibles.

Facteurs physiologiques :

- L'âge de la grossesse : selon la vitalité fœtale, plus on avance dans la grossesse plus l'épaisseur du placenta diminue et sa surface augmente. Ceci favorise le passage des molécules.
- La liaison aux protéines plasmatiques : la fraction libre étant augmentée la diffusion en sera majorée car seule la fraction libre est diffusible.
- Le débit sanguin maternel et fœtal

Cependant, le placenta va ralentir le passage des médicaments de la mère vers l'unité fœto-placentaire. En effet, il faudra en moyenne une heure pour que le taux de médicaments atteigne 10% du taux maternel chez le fœtus.(6-7)

3. La cinétique des médicaments dans l'unité fœto-placentaire

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

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

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

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

Dans la vie in utero, il existe un équilibre entre le compartiment fœtal et maternel: le médicament peut repasser chez la mère. On dit qu'elle joue le rôle d'organe épurateur du fœtus. A l'accouchement, l'unité materno-placentaire se rompt. Si la mère a pris un médicament pendant sa grossesse, le bébé garde dans son organisme ce médicament car il n'a plus sa mère comme organe épurateur. De plus, son rein et son foie sont immatures donc la demi-vie du médicament augmente ainsi que sa concentration. Il existe alors un risque de toxicité néonatale.

Un effet chez le nouveau-né est prévisible pour tout médicament entraînant une pharmacodépendance physique ; car il y a modification des récepteurs, au niveau du système nerveux principalement. Ainsi le nouveau-né devient dépendant in utero et il sera possible d'observer un syndrome de sevrage à la naissance.(5-6-7)

4. Médicaments et allaitement

Il est souhaitable d'évaluer avec la mère son projet d'allaitement. En particulier, si elle compte arrêter l'allaitement dans un délai proche, il peut être préférable d'éviter d'exposer le nourrisson, s'il ne l'a pas été in utero. Cette décision doit prendre en compte l'importance de l'établissement du lien mère-enfant, qui est un élément prioritaire en cas de dépression post-partum.

La plupart des médicaments psychotropes sont liposolubles et passent dans le lait maternel en quantité variable. Des rapports portant sur la mesure des concentrations de différents médicaments psychotropes dans le lait maternel ainsi que dans le plasma des nourrissons ont été publiés dans la littérature. Toutefois, la

mesure des concentrations de médicaments psychotropes dans le lait maternel est d'une utilité limitée, compte tenu des innombrables facteurs de variabilité. La mesure de la concentration plasmatique d'un médicament psychotrope chez le nourrisson constitue le meilleur indicateur d'une exposition à la médication. Pour la plupart des antidépresseurs, la dose relative ingérée par le nourrisson est inférieure à 5% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg. La dose d'antidépresseur au-dessous de laquelle il n'y a pas d'effet clinique décelable chez le nourrisson n'est pas connue; cette incertitude a été contournée en choisissant de manière arbitraire, et en la présentant comme sûre, une valeur allant jusqu'à un maximum de 10% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

Le calcul de la dose relative d'un médicament psychotrope ingérée par un nourrisson, en pourcentage de la dose maternelle, peut s'effectuer selon une des formules suivantes:

$$C_m \times 0,15 \times 60 \times 100 / D$$

C_m (mg/l) concentration de médicament dans le lait

0,15 (l/kg/j) quantité de lait ingérée quotidiennement par l'enfant

60 (kg) poids corporel maternel

D (mg) dose quotidienne de médicament prescrite à la mère

$$C_{ss} \times M/P \times V$$

C_{ss} (mg/l) concentration plasmatique de médicament chez la mère à l'état d'équilibre

M/P rapport de concentration lait/plasma

V (0,15 l/kg) volume de lait ingéré quotidiennement par l'enfant

L'influence de ces traitements sur le développement neurologique et psychologique de l'enfant reste mal connue. Certains auteurs recommandent d'éviter la prescription de médicaments psychotropes en général pendant

l'allaitement ou de stopper celui-ci si une molécule de ce type doit être administrée à la mère, tandis que d'autres considèrent l'allaitement possible.(33)

IV. Les anxiolytiques et/ou hypnotiques :

Cette catégorie de médicament est fréquemment utilisée en psychiatrie. Nous les retrouvons aussi dans d'autres champs d'action comme antiépileptiques ou anti-allergiques. Les benzodiazépines représentent la famille prédominante de ces molécules et sont les plus étudiées, certaines ayant plus des propriétés anxiolytiques, alors que d'autres sont considérées comme des hypnotiques. Les anti-histaminiques sont eux aussi utilisés comme anxiolytiques ou hypnotiques.

MEDICAMENTS ANXIOLYTIQUES :

- Benzodiazépines anxiolytiques: alprazolam , bromazépam ,diazépam , clobazam, clorazépate , lorazépam , nordazépam , oxazépam , prazépam
- Antihistaminiques anxiolytiques : hydroxyzine
- MEDICAMENTS HYPNOTIQUES :
- Benzodiazépines hypnotiques : estazolam
- Apparentées aux benzodiazépines : zolpidem ,zopiclone
- Antihistaminiques hypnotiques : alimémazine

1. anxiolytiques et hypnotiques :

Il y a beaucoup d'incertitudes quand aux effets de cette classe sur la fertilité, grossesse, l'allaitement, ainsi que sur le développement infantile. Il n'y a pas d'études sur l'effet sur la fertilité chez l'homme et chez la femme..

L'étude de Wikner(18) et al. sur les benzodiazépines et apparentées montrent une **augmentation d'accouchement prématuré**. D'autres études le confirment comme celle de Wang et al où un taux plus important d'accouchement par césarienne est retrouvé. Les benzodiazépines semblent être responsables de **fentes faciales** lors d'une exposition in utéro, d'augmentation du risque de malformation. En effet Bellantuono (19) a rassemblé les données des dix dernières années sur des études concernant les benzodiazépines et la grossesse. Il conclut qu'il n'y a aucune

contre-indication à leur utilisation chez la parturiente. Wikner (20) donne aussi des conclusions rassurantes sur les benzodiazépines hypnotiques. Gidai et al (21) ont étudié le rapport de la tératogénicité potentielle du diazépam avec son dosage chez des femmes enceintes qui tentent de se suicider. Il est retrouvé que de fortes doses de cette molécule n'augmentent pas le taux de malformation congénitale. Les auteurs ont mené le même genre d'étude avec l'alprazolam pour évaluer l'impact de fortes doses sur le développement fœtal et les mêmes conclusions sont données. Ces études concernent principalement les molécules les plus anciennes (diazépam et les molécules dont le métabolite commun est le nordazépam et les données sont rassurantes à leur sujet.

Laméta analyse d'Enato et al (22) reflète assez bien le débat posé par cette famille de médicament.

Cette dernière n'apparaît pas comme tératogène en général mais les études cas témoins suggèrent tout de même un risque doublé de fente orale.

Enfin, une étude française de Picard et al suggère que l'exposition in utero au diazépam interfère avec le développement et la maturation du système respiratoire. (23) Pour Bonnot et al, le lorazépam est associé à une augmentation significative d'atrésie anale, mais ceci concerne un faible échantillon. (24) Pour les molécules considérées comme apparentées aux benzodiazépines, quelques études sont disponibles et la plupart ne retrouvent pas d'augmentation significative de malformation chez les enfants exposés in utero. L'étude de Juric et al, concerne le zolpidem et celle de Diav-Citrin le zopiclone, les deux confirment l'innocuité des molécules.

A une étude danoise récente basée sur le registre danois de prescription in utero de benzodiazépines, conclut que cette exposition pourrait possiblement être

associée avec une augmentation du risque d'un retard du développement moteur (29).

2. ANTI-HISTAMINIQUE :

Aucun élément inquiétant n'a été rapporté suite à l'exposition in utéro à l'alimémazine même si les données sont peu nombreuses. L'hydroxyzine augmenterait le taux de fentes palatines et les études chez l'animal montrent un effet tératogène. Son utilisation serait donc à éviter pendant le premier trimestre. Cependant les quelques études menées chez l'homme ne mettent pas en évidence d'augmentation de taux de malformation chez les enfants exposés in utéro. Pour la prométhazine, aucun élément inquiétant n'a été rapporté sur un risque malformatif ou foetotoxique.

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

3. Allaitement :

Les conséquences d'administration de benzodiazépines en allaitement ne sont pas clairement établies, mais une cohorte suggère peu des effets indésirables néonataux (1.6% of infants) (27).

Toutefois l'analyse de la base de données de la pharmacovigilance française conclut à un usage prudent lors de l'allaitement. Diazepam et chlordiazepoxide seraient préférables. (28).

En pratique :

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

Les ISRS restent le traitement de choix des troubles anxieux. (30) (31)

Le NICE 2017(32) est contre la prescription de cette classe surtout de toute benzodiazépine au cours de la grossesse et dans la période post-natale à l'exception d'un traitement de courte durée d'action pour une anxiété sévère ou une agitation.

Un arrêt progressif pour les femmes ayant un désir de grossesse, enceinte, allaitante, peut être considéré ainsi revoir la nécessité du traitement hypnotique-anxiolytique régulièrement.

V. LES ANTIDEPRESSEURS

1. ISRS :

Les ISRS sont les plus étudiées dans la littérature médicale, leur prescription au cours de la grossesse s'est élevée dernièrement passant selon le registre danois de 0.2% de grossesses en 1997 à 3.2% en 2010 (35).leur impact reste non clair indépendamment de la dépression maternelle selon (36). Une autre étude récente a montré qu'il n'y a pas de différences significatives entre tricycliques et ISRS selon Reis et al(37).Les études ne trouvent pas d'impact sur la fertilité chez les femmes, malgré le fait qu'ils peuvent affecter la quantité et la qualité des spermatozoïdes chez l'homme (38).

Au niveau de la grossesse, on ne trouve pas d'effet significatif selon Ross et al (39), en matière d'avortement spontané, âge gestationnel du terme, un effet modeste sur le score d'Apgar et sur le poids à la naissance.L'exposition aux ISRS pourraient être associée au 3trimestre avec une hémorragie du postpartum selon (40)(41).

Au niveau tératogénique, les données semblent inconsistantes pour supporter un tel effet.

Le risque de malformation cardiaque a été trouvé avec la paroxétine (42), mais les études plus récentes incluant la clomipramine ne trouvent pas de différences significatives si on prend en considération les autres facteurs (42)(43) (44).

Un autre effet longtemps associé avec les ISRS celui de l'hypertension pulmonaire néonatale dû à un défaut de relâchement du lit vasculaire pulmonaire à la naissance entraînant une hypoxie et mise en jeu du pronostic vital dans 10pour cent des cas. lesétudesrécentes ne trouvent pas de différence significative surtout lorsque les facteurs de confusion sont éliminés (36).Par contre les premièresétudes ont suggéré un risque de 6à12 pour cent selon Chambers et al(45).

Les données semblent supporter l'existence d'un syndrome comportemental néonatal marqué par : élévation du tonus musculaire, tachypnée, irritabilité, insomnie, vomissement, chez les nouveau-nés exposés aux ISRS in utero. Moses-Kolko et al. (46) a rapporté 3fois plus de risque chez les nouveaux-nés exposés à la fin de grossesse par rapport aux non exposés (30% in SSRI exposed, 10% in general population) confirmé par (47).

L'augmentation du risque d'autisme ou de TDAH chez les enfants de mère traitées par un antidépresseur pendant la grossesse commence à être étudiée. En effet, la prévalence de l'autisme a augmenté ces dernières années et l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse (notamment les IRSS) s'est elle aussi accrue. La question s'est donc posée d'un lien éventuel entre cette pathologie et l'exposition in utéro aux antidépresseurs. Une étude cas témoinde 2012 menée par Croen et al. (34) sur des enfants atteints d'autismes repère que 6,7% des mères d'enfants autistes avaient reçu une prescription d'antidépresseur dans l'année précédant la naissance contre 3,3% des mères témoins, résultats semblent confirmés dans une étude cas témoin de (48). Par contre les études de types cohort Sorensen(49) et ne trouve pas d'association significative, Castro et al., 2016.(50)

Toutefois une méta-analyse suggère un risque significatif de trouble du spectre autistique chez les enfants nés de mères exposées aux ISRS avant la conception(51).

Des études tendent à montrer le bénéfice de traiter la dépression chez les parturientes par les antidépresseursISRS , une dépressionprénatale non traitée est associée à un risque élevé de problème comportementaux (52) (53), et le fait de traiter réduit le risque.

2. ALLAITEMENT sous ISRS

Les effets sur l'allaitement sont souvent confondu avec une exposition inutero ce qui peut augmenter les effets indésirables. Sertraline and paroxetine semblent (54). Mais vu le risque de sevrage avec la paroxetine comparée avec les autres ISRS (55), sertraline est le traitement de choix.

3. IRSNa :

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

4. Tricycliques :

Les trois molécules les plus étudiées sont : l'imipramine, clomipramine et amitriptyline. Les autres molécules de cette famille sont maprotiline, trimipramine (SURMONTIL®)

Une étude de Palmsten et al (57) évaluant le risque de pré-éclampsie à 5,4% pour les femmes dépressives non traitées. Ce risque est plus élevé pour celles traitées par les tricycliques en monothérapie. En effet l'utilisation de ces derniers en fin de grossesse serait associée à une augmentation du risque hémorragique (3,8%) en post-partum comparé aux femmes non traitées par un antidépresseur (2,8%).

La majorité des études ne mettent pas en évidence d'augmentation du taux de malformations avec la plupart des tricycliques (2-56).

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

Cependant la FDA classe certaines molécules en catégorie C comme l'amitriptyline, la clomipramine, car les études animales ont montré des effets indésirables sur le fœtus et les études chez l'homme ne sont pas fiables. Pour l'amitriptyline il serait suspecté un risque au niveau du système nerveux central, des malformations des membres et un retard de développement.

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

- Effets sur le développement psychomoteur

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

5. Allaitement sous tricycliques :

Cette famille de médicament n'est pas considérée comme tératogène ni foeto-toxique ainsi que pour l'allaitement. Trois molécules sont principalement citées comme références dans cette classe d'antidépresseurs car les données sont rassurantes : l'imipramine, la clomipramine et l'amitriptyline .

6. Les autres antidépresseurs :

MIANSERINE (17-22)

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la miansérine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Les résultats chez l'animal sont rassurants. Mais il sera préférable par mesure de précaution de ne pas utiliser cette molécule chez la parturiente. La découverte d'une grossesse sous ce médicament ne nécessite pas son arrêt. Nous pouvons penser que des effets néonataux tels que la sédation peuvent apparaître chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse.

TIANEPTINE (16-17-22)

Les données animales sont rassurantes mais les données cliniques sont encore insuffisantes. Ainsi il est préférable d'éviter d'utiliser la tianeptine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. La FDA classe cette molécule en catégorie C.

AGOMELATINE (17-22)

Peu de donnée concernant l'utilisation de l'agomélatine pendant la grossesse. Ainsi sa prescription est à éviter par précaution.

VI. Les antipsychotiques :

LES DEUX CLASSEMENTS DES NEUROLEPTIQUES :

On distingue deux types de classement

1. Classement en six grandes familles de neuroleptiques :

- Benzamide : amisulpride, sulpiride, tiapride
- Butyrophénone : haloperidol, penfluridol, pimozide, pipampérone
- Diazépine et oxazépine: clozapine, loxapine, olanzapine, quétiapine
- Phénothiazine : chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, pipotiazine, propériciazine
- Thioxanthène : flupentixol, zuclopenthixol
- Autres : aripiprazole, rispéridone

2. Classement par génération :

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

La grossesse n'est pas protectrice contre les rechutes. Le risque de psychose puerpérale est de 0.1–0.25% dans la population générale, mais de 50% chez les femmes ayant une histoire de trouble bipolaire. La récurrence du trouble de psychose du post partum est 50–90%. L'absence du traitement influe sur le bien être fœtal et le développement de l'enfant, avec le risque auto et hétéro-agressif(33) .

En général il est difficile de suspendre un traitement par neuroleptique, le risque pour la patiente étant de décompenser. Un suivi et une surveillance tout au long de la grossesse sera alors nécessaire. Dans tous les cas, le traitement ne doit

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

Les effets secondaires des neuroleptiques atypiques seront à surveiller plus particulièrement pendant la grossesse. En effet la prise de poids rencontrée avec ces médicaments pourra conduire au développement d'un diabète gestationnel et à d'autres complications obstétricales (hypertension artérielle, pré-éclampsie, macrosomie...). D'après la plupart des textes il serait préférable d'utiliser les neuroleptiques de première génération en première intention notamment en cas de risque de diabète gestationnel. Si la patiente est stabilisée depuis longtemps avec un antipsychotique atypique, son utilisation sera poursuivie tout en surveillant les effets indésirables : contrôle du poids et dépistage régulier du diabète(2-3-58-59)

Une méta-analyse d'Altshuler et al a étudié l'exposition au neuroleptique (principalement les phénothiazines) pendant le premier trimestre et a trouvé une augmentation non significative du taux de malformation de 2 à 2,4%. Aucune anomalie particulière n'a été détectée. L'étude d'Einarson ne retrouvait pas d'augmentation du risque tératogène chez les enfants de patientes prenant des phénothiazines. (58)

Les antipsychotiques sont de plus en plus prescrits en grossesse surtout pour dépression, suivi par le trouble bipolaire et schizophrénie (Petersen et al., 2016;

Actuellement il y a plus de publications en faveur de la sécurité des antipsychotiques atypiques par rapport aux neuroleptiques de première génération. La plupart en faveur de olanzapine, quetiapine, risperidone, et des données limitées pour la clozapine, aripiprazole et la ziprasidone.

Pour les neuroleptiques de première génération Haldol apparaît le plus sûr. la quetiapine ayant le taux le plus bas de passage transplacentaire.

Une fois les facteurs de confusion sont pris en considération il y a peu de risque significatif pour la parturiente ainsi que pour le nouveau-né pour des malformations après exposition in utero à la risperidone.

L'hyperprolactinémie secondaire aux antipsychotiques altère la fertilité chez la femme ainsi que chez l'homme, qu'il conviendrait de changer de molécule thérapeutique s'il y a désir de grossesse à l'avenir.

Le risque de diabète gestationnel pourrait être accentué par l'usage des antipsychotiques, et le dépistage de diabète devrait être fait chez les parturientes sous antipsychotiques. L'usage des antipsychotiques atypiques pourrait être associé à une augmentation du poids des nouveau-né.

L'exposition aux antipsychotiques in utero peut être associé avec un retard neuro-moteur et développemental mais les données sont insuffisantes pour conclure sur le long terme. Une surveillance rapproché du nouveau-né en périnatal est recommandée.

Préférer la molécule ayant stabilisé la patiente car le changement de traitement est déconseillé vue le risque de rechute.

Le Nice déconseille l'usage des formes retards chez les parturientes, Les correcteurs antiparkinsonien atropiniques tels que le trihexyphénidyle et letropatépine doivent être exclus si possible. (58)

L'allaitement maternel est déconseillé sous clozapine. Haloperidol, et chlorpromazine sont excrétés dans le lait maternel à des petites concentrations (61).

Une revue de la littérature en 2016 sur l'usage des antipsychotiques atypiques en allaitement suggère des petits taux pour olanzapine pour la quetiapine, modéré pour la risperidone et aripiprazole et élevé pour l'amisulpride. Quelques cas

rapportés de retard neurodéveloppemental (61), mais difficile de trancher sur l'évolution à long terme.(31)

VII. Les thymorégulateurs

Les Thymorégulateurs sont des médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'humeur, nommés à ce jour troubles bipolaires. Les travaux de Viguera et al. (84) montrent que les patientes sous thymorégulateur pour des troubles bipolaires qui arrêtent leurs traitements ont deux fois plus de risques de rechute postnatale. Elles rechutent 4 fois plus vite et les épisodes durent 5 fois plus longtemps qu'en dehors de la période périnatale.

Nous présenterons les différentes molécules reconnues comme thymorégulatrices (lithium, carbamazépine, valproates et lamotrigine).

1. Le lithium :

a. Grossesse :

Le lithium est le traitement de référence du trouble bipolaire. Malgré son usage ancien dans la pratique psychiatrique, peu d'études sont en faveur de sa sécurité par rapport aux autres molécules utilisées pour les troubles de l'humeur.

Une étude de Raoof et al(62) rapporte un effet sur la fertilité : la mobilité des spermatozoïdes.

Au cours de la grossesse, il est difficile de faire des conclusions en matière d'avortement spontané, croissance intrautérine, ou la précocité du terme.

Deux méta-analyses ont rapporté des résultats à propos des malformations lors des expositions en 1^{er} trimestre (63)(64). Une étude plus récente et plus large n'a pas trouvé de relation entre la malformation cardiaque d'Ebstein et l'exposition au lithium(65).

Sur le plan neurodéveloppemental il n'y aurait pas de grandes différences entre les enfants exposés et non exposés à l'âge de 6 (66).

b. Allaitement :

Le niveau sérique du nouveau né peut aller jusqu'à 50% des valeurs maternelles et même des cas d'intoxication au lithium ont été rapportés selon (Drugs and Lactation Database, 2016), mais d'autres cas d'allaitement réussi avec un monitoring des valeurs de lithium chez l'enfant (67).

On peut conclure : qu'il n'y a pas d'effets connus du lithium sur la fertilité chez la femme, peu d'effets connus sur les avortements spontanés le poids à la naissance, l'âge gestationnel du terme. On ne peut éliminer un effet du lithium sur le taux de malformations : cardiovasculaire en particulier. Il n'y a pas de données systématique en matière d'effets néonataux d'exposition au lithium.

En pratique :

- ne pas prescrire du lithium aux femmes ayant un désir de grossesse ou enceintes sauf si les antipsychotiques ont été inefficaces, dans ce cas il faut s'assurer que la femme connaît le risque de malformations cardiaques si le lithium est pris au 1^{er} trimestre.
- que les taux dans le lait maternel pourraient être haut avec risque de toxicité chez le nouveau-né, donc une lithiémie devrait être monitorée fréquemment, pendant toute la grossesse et en post partum .
- si une femme sous lithium est enceinte il faut envisager un arrêt progressif sur 4 semaines, expliquer à la patiente si elle se porte bien que l'arrêt peut ne pas éliminer le risque de malformations fœtales, et qu'il y a risque de rechute surtout en postpartum si elle est bipolaire.
- si la femme est enceinte et ne se porte pas bien ou à haut risque de rechute :

- considérer un switching graduel à un antipsychotique ou un arrêt de lithium puis le reprendre au second trimestre ou continuer avec le lithium si elle est à haut risque de rechute

Si la femme continue de prendre le lithium au cours de la grossesse : une lithiémie toutes les 4 semaines, puis hebdomadaire à partir de la 36^e semaine ainsi que pendant le travail et s'assurer que les taux sont dans les valeurs thérapeutiques, avec un bon apport hydrique, l'accouchement doit être médicalisé. Arrêter le lithium lors du travail et vérifier la lithiémie 12 heures après la dernière prise. (32)

2. anticonvulsivants :

a. Grossesse :

dans cette partie on va voir : valproate, carbamazépine, lamotrigine.

Il faut rappeler que la plupart des données viennent des études sur l'épilepsie. Sachant que le diagnostic d'épilepsie est associé à divers problèmes obstétricaux en dehors de l'usage des antiepileptiques. (76). Les données récentes montrent une petite augmentation de taux d'avortement spontané (16% femmes avec AEDs vs 13% sans AE) (77). En grossesse, ils sont associés avec les risques de complications obstétricales (hémorragie du postpartum, admission en néonatalogie, petit poids à la naissance (76)

- Effet sur la fertilité : les femmes sous valproate ont un taux de syndrome des ovaires polykystiques plus important (78). Chez les hommes le Valproate est associé avec des anomalies de la spermatogenèse (79). Carbamazépine et lamotrigine semblent ne pas causer de problème d'infertilité. Mais la carbamazépine par son effet d'induction enzymatique peut entraîner une grossesse indésirable chez les femmes sous contraceptifs.

La majorité des anomalies structurelles se produisent entre 8^{ème} et 10^{ème} semaines de grossesse, ce qui souligne le besoin de planification précoce de la grossesse et de la stratégie thérapeutique.

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs registres prospectifs internationaux ont évalué les taux de malformations congénitales majeures (MCM) associées à divers AE. Ces registres ont montré des résultats variables. Cette variabilité est expliquée par plusieurs facteurs: mode de recueil des données, [69] l'âge de la mère au moment de la grossesse, la qualité du suivi neurologique et obstétrical, la période de dépistage des MCM. [70]

Dans tous les registres, le Valproate a été constamment associé aux taux les plus élevés de MCM allant de 4,7% à 13,8% [71].

Les données sont moins inquiétantes pour la Carbamazépine et la Lamotrigine pour lesquelles suffisamment de données sont également colligées avec de grandes cohortes ayant souligné des taux de malformations relativement faibles.

Dans une compilation des résultats de plusieurs registres de grossesse, les auteurs ont fait les constatations suivantes :

- les anomalies de fermeture du tube neural étaient la MCM la plus fréquemment observée avec le Valproate.
- Les malformations cardiaques sont les plus fréquemment rencontrées avec la Carbamazépine, la Lamotrigine et les barbituriques.

on constate que l'effet dose dépendant est plus considérable pour le valproate et la Lamotrigine.

Les deux études sont prospectives, recrutant les mères en anténatal et assurant le suivi de leurs enfants pendant 6 ans. Chacune des deux a confirmé les effets indésirables du valproate, précédemment soupçonnés, sur les résultats cognitifs: **l'exposition au Valproate était associée à une réduction du QI d'environ 10**

points sur un score complet par rapport aux enfants exposés à d'autres AED et par rapport à un groupe témoin. Cet effet semble être dose dépendant.(85) (86)

En plus de son effet sur le QI, le Valproate a maintenant été associé à des effets secondaires sur le développement comportemental. Dans une étude danoise à l'échelle de la population, (étude rétrospective à partir des registres de naissances de 1996 à 2006 avec un suivi des naissances jusqu'à l'âge de 14 ans), les risques d'un diagnostic formel d'autisme ou de troubles du spectre autistique étaient respectivement de 2,5% et 4,4% en cas d'exposition au Valproate, comparativement à 0,5% et 1,5% dans la population générale.[74]

De ce fait les recommandations de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (LICE) et de l'American Academy of Neurology (AAN) sont de proposer une supplémentation en acide folique identique à celle de la femme non épileptique soit de 0.4 – 4mg/j . [68] Malgré que les données préliminaires suggèrent que la supplémentation vitaminique peut réduire l'efficacité de la lamotrigine (80).

b. allaitement :

L'exposition aux AE continue après la naissance à travers l'allaitement. Il n'existe pas de recommandation claire concernant l'allaitement chez la patiente épileptique traitée et cela doit avant tout rester une décision individuelle, discutée avec le neurologue et le gynécologue au cas par cas. Dans la littérature, peu d'effets majeurs ont été rapportés chez le nourrisson en lien avec l'allaitement chez une femme traitée par AE. [73] Bien au contraire, l'allaitement renforce les liens maman-bébé ; Dans l'étude NEAD, les enfants exposés à la Carbamazépine, à la Lamotrigine, ou au valproate dans le lait maternel, les nourrissons avaient des QI plus élevés et des scores linguistiques à l'âge de 6

ans supérieurs par rapport aux enfants dont les mères prenaient des AE et n'allaitaient pas.[75]

Bien que d'autres études prospectives sur l'exposition aux AE par le biais du lait maternel soient nécessaires, pour la plupart des AE, la préoccupation théorique de l'exposition prolongée au nourrisson ne l'emporte pas sur les bénéfices connus de l'allaitement.

En pratique

Les antipsychotiques atypiques seront préférés en cas du trouble bipolaire– voir règles pour prescrire–

Règles pour prescrire chez la femme **enceinte et allaitement**

I. Généralités:

Il faut s'assurer chez toutes les femmes en âge de procréation :

- la véracité du diagnostic/.
- évolution de la maladie, sévérité, impact et le risque en cas de non prise en charge.
- Présence ou non de comorbidités organiques et ou psychiatriques.
- Fréquence et les facteurs de rechute, le déroulement des anciens épisodes ainsi l'histoire familiale d'épisodes périnataux sévères.
- discuter la possibilité de grossesse car la moitié des grossesses sont de survenue non planifiées.
- éviter les médicaments contre-indiqués en grossesse. Si ces médicaments sont prescrits, il faut que les parturientes soient au courant des risques tératogènes même en cas de non désir de grossesse

si le trouble vient d'être diagnostiqué lors de la grossesse :

-Essayer d'éviter tous les médicaments lors du 1^{er} trimestre sauf si le bénéfice dépasse le risque.

- si les thérapies non médicamenteuses sont inefficaces ou inappropriées ; considérer le médicament à la dose minimale efficace.

si la parturiente prend des psychotropes lors d'une grossesse planifiée :

- considérer l'arrêt du traitement si la femme est stable avec un risque de rechute bas.
- si la parturiente est instable avec un risque de rechute élevé, penser à changer la molécule vers un médicament à la dose minimale efficace et à moindre risque, tout en restant vigilant car le changement de médicament peut être pourvoyeur de rechute.

si la parturiente sous psychotropes découvre qu'elle est enceinte :

- l'arrêt brutal du traitement en postconception chez une femme avec un trouble mental sévère avec un risque de rechute élevé est non judicieux. Une rechute peut être fatale pour la mère et le fœtus que la continuation du traitement à dose efficace.
- considérer de laisser le traitement que de faire le switch, pour minimiser le nombre de médicaments aux quels le fœtus est exposé.

Chez toutes les femmes enceintes :

- Impliquer d'avantage les parturientes dans toutes les décisions.
- employer la dose minimale efficace du médicament ayant le moindre risque connu pour la mère et pour le fœtus. Prescrire le moins de médicaments possible.
- Ajuster les doses surtout lors du 3^e trimestre où il faut augmenter les doses.
- Un screening fœtal adéquat.
- Rester vigilant aux problèmes potentiels lors de la délivrance
- Informer l'équipe obstétricale des psychotropes utilisés et des complications potentiels.
- Un monitoring néonatal en cas de syndrome de sevrage constaté chez le nouveau-né
- l'OMS conseille une période d'allaitement de 6 mois, savoir le bénéfice risque pour la patiente et l'enfant
- Un monitoring néonatal et infantile en cas d'effets indésirables constatés.
- les nouveau-nés avec une insuffisance organique sont les plus vulnérables, présentent un risque élevé.

- en cas de risque de rechute important le traitement de la mère doit rester la priorité.
- tenir compte des demi-vies des médicaments, les médicaments avec de longues demi-vies peuvent être présents dans le lait maternel et le plasma infantile
- demander les dosages si suspicion de toxicité.
- les patientes recevant des médicaments sédatifs ne doivent pas coucher avec le bébé sur le même lit
- Documenter toutes les décisions(31)(33).

II. Dépression :

Selon Cohen JAMA 2006(81): le risque de rechute chez le groupe ayant arrêté les antidépresseurs est 68 % comparé à 26 % chez ceux resté sous traitement.

Les patientes recevant déjà un antidépresseur et ont un haut risque seront maintenues sous traitement durant et après grossesse.

En cas de symptomatologie légère à modérée considérer les mesures non pharmacologiques.

Les patientes avec une symptomatologie modérée à sévère doivent être traitées avec antidépresseurs.

En cas de nécessité de switch vers un autre antidépresseur, switcher vers l'antidépresseur le plus efficace et le plus sûr en prenant en considération la réponse auparavant de la parturiente au traitement. Il y a plus d'expérience avec amitriptyline, imipramine, sertraline et fluoxétine. Paroxétine est moins sûr que les autres ISRS.

Les parturientes sous ISRS peuvent présenter un risque élevé d'hémorragie du postpartum, rester vigilant en cas d'abus d'alcool ou HTA ou pré-éclampsie.

les ISRS peuvent augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né. Les nouveau-nés peuvent présenter des symptômes comportementaux surtout avec les ISRS, le risque serait plus élevé avec la paroxétine et la venlafaxine. Adapter la posologie la plus faible et la plus efficace à la fin de la grossesse.

En cas d'allaitement : la sertraline, paroxétine, amitriptyline, clomipramine, imipramine sont les plus utilisées

- Chaque décision de prescription doit être personnalisée.
- aucun des ATD usuels n'est absolument contre-indiqué en grossesse.

La plupart des guidelines recommande le ISRS comme 1^e option

thérapeutique (55). le plus d'études de sécurité d'usage en grossesse est en faveur des ISRS. A utiliser en 1^e lieu en préconception ou en grossesse chez les parturientes naïves en matière d'ATD.

- plus de soins chez les femmes ayant une dépression résistante ;les ATC devraient être évités pour la dépression unipolaire (55)• éviter l'arrêt brutal en cas de découverte d'une grossesse du risque de rechute
- pas de consensus clair sur le fait d'arrêter ou de réduire ou maintenir l'ATD en fin de grossesse.
- pour certaines femmes si l'antidépresseur est prescrit en grossesse, il y a de forte chance qu'il soit continué en postpartum.
- Sertraline présente le taux de transfert le plus bas en cas d'allaitement et le moindre effets indésirables.
- le bon sens clinique doit prendre en considération lors du choix de l'antidépresseur en grossesse : le désir d'allaitement.
- Lamotrigine voir les règles pour trouble bipolaire(31)(33)

III. Trouble bipolaire

Le risque de rechute périnatale chez les femmes présentant un trouble de l'humeur de type bipolaire est élevé. Il est d'environ 20 p. 100 durant la grossesse et varie entre 50 et 70 p. 100 en post-partum. En post-partum, l'acmé du risque se situe entre J10 et J19. Les patientes sont majoritairement symptomatiques dès les premiers jours de post-partum, et 27 p. 100 des mères souffrant de troubles bipolaires sont hospitalisées durant l'année qui suit la naissance. Quarante pour cent des femmes hospitalisées en prénatal le sont à nouveau en post-partum, d'autant plus que les hospitalisations sont fréquentes, que la dernière hospitalisation est récente et a été longue. Enfin, la durée de la période de stabilité avant la grossesse ne semble pas diminuer significativement le risque de rechute en post-partum. (87)

La vigilance doit être accentuée sur les stressors, insomnie, activités irrégulières qui peuvent entraîner la rechute du trouble bipolaire, surtout lors de la fin de grossesse et en période postpartum.

- il est important de discuter les mesures appropriées en cas d'abus de substance afin de réduire leur impact.
- Self-monitoring par mood diaries peut être important dans la gestion du trouble bipolaire (82).
- les antipsychotiques ont un meilleur ratio bénéfice-risque que le valproate, carbamazépine, mieux en matière de reproduction que le lithium et lamotrigine, Constitue de ce fait la pierre angulaire du traitement en périnatal. Les antipsychotiques atypiques ont plus de données que les NP comme traitement du trouble bipolaire. (82)
- Toute femme avec désir de grossesse présentant une hyperprolactinémie avec trouble menstruel doit changer le traitement vers soit quetiapine ou

olanzapine. Durant la grossesse antipsychotique hyperprolactinémiant peuvent être prescrits

- le valproate doit être proscrit chez toute femme en âge de procréer ou enceinte(32).(une exception si la femme ne peut être stabilisée que par valproate et ayant toute ses facultés mentales, avec une contraception adaptée. »
- –tout arrêt du valproate doit être graduel sur une période de 4 semaines, si la femme a un désir de grossesse (82) avec une contraception adaptée
- considérer le switch vers un antipsychotique, en général ne pas initier un traitement par carbamazépine chez les femmes en âge de procréer ou enceinte à cause de son effet tératogène et son efficacité incertaine (82). L'usage de la lamotrigine doit être monitoré.
- Supplémentation en folates(5 mg/day) in the 3 mois avant et après conception, pour les patientes sous valproate , carbamazépine , possible lamotrigine.

si le lithium est prescrit durant la grossesse :

- informer l'obstétricien si exposition lors du 1 trimestre, screening fœtal surtout les malformations cardiovasculaires.
- si le plan est d'arrêter le lithium ceci doit se faire graduellement sur 4 semaines ; reconsidérer sa prescription en 2e et 3e trimestre.
- Lithiémie augmente en fin de grossesse. Mesurer des taux plasmatiques une fois par mois puis une fois par semaine à partir de la 36e SA jusqu'à la délivrance. Tout en insistant sur les mesures d'hydratation.
- pour prévenir toute intoxication : lithium doit être suspendu 24-48 h avant une césarienne programmée. la lithiémie doit être mesurée 12h après la dernière prise. si elle n'est pas au-dessus des valeurs thérapeutiques, le

lithium doit être pris à partir du jour j1 en postnatalet vérifier les taux après une semaine.

- l'arrêt d'autres médication que le lithium avant l'accouchement n'a pas d'intérêt pour le nouveau-né et peut entrainer un grand risque de rechute chez la mère . Le postpartum est une période propice aux rechutes bipolaires et psychotiques, rester vigilant quant aux symptômes psychiques.
- les patientes qui ont déjà un trouble bipolaire, sous aucun traitement en grossesse, recommencer le médicament efficace auparavant ou un antipsychotique type : quetiapine or olanzapine, dans le 1^e jour après l'accouchement, peut prevenir certaines rechutes.
- La durée du traitement à visée prophylactique postnatale est incertaine (82).
- dans les cas severes avec peu de reponse aux médicaments,l' ECT peut etre considrée.
- tout antipsychotique atypique efficace en grossesse peut être considéré lors de l'allaitement à l'exception lurasidone et clozapine .
- Lithium, valproate et carbamazepine ne doivent pas être prescrit aux femmes qui allaitent.
- Lamotrigine peut être prescrit durant l' allaitement mais les enfants doivent être monitorés pour les effets indésirables et arrêter lamotrigine si le nouveau-nédéveloppe un rash cutané jusqu'à la découverte de la cause.

IV. Schizophrénie et autres troubles psychotiques :

La plupart des femmes avec schizophrénie auront des enfants à une période dans leurs vie, malgré leur fertilité réduite par rapport à la population générale. Elles arrêtent les médicaments par crainte de leurs effets sur les enfants. Le postpartum est une période propice aux rechutes. Leurs grossesses sont à risque de prééclampsie, retard de croissance, ajouté à cela le mode de vie : tabagisme, régime dietetique pauvre(87)

Toute femme avec désir de grossesse présentant une hyperprolactinémie avec trouble menstruel doit changer le traitement vers soit quetiapine ou olanzapine(83). Discuter avec la patiente les autres facteurs d'infertilité.

Si la parturiente est stable sous clozapine, continuer avec ce médicament si le bénéfice dépasse le risque. Dépister le diabète and monitorer la croissance foetal. L'allaitement sous clozapine n'est pas recommandé : risque d'agranulocytose.

Si elle est stable sous les formes retard ,continuer avec ces formes si le rapport bénéfice risque est en faveur de la patiente.

Si la parturiente décide d'arrêter l'antipsychotique, s'assurer qu'elle aura les mesures psychosociales optimales avec une surveillance rapprochée. S'admission si détérioration de son état de santé est à considérer.

Discuter s'il y a désir d'allaitement. Le risque de rechute est plus élevé en période postnatale qu'en grossesse : maintien d' un traitement efficace. Eviter le changement ou l'arrêt de médicaments en postnatal sauf si nécessaire. Encourager les mères sous antipsychotiques d'allaiter sauf si elles sont sous clozapine.

Monitorer le nouveau-né si sédation, problèmes alimentaires, troubles moteurs ou neuro-développementaux (31)(33).

CONCLUSION

La sécurité d'usage des médicaments psychotropes en peripartum ne peut être clairement établie, car les essais cliniques robustes et prospectives sont non éthiques.

Les décisions individuelles sont basées sur les données de la littérature qui ont beaucoup de limites : facteurs de confusion, biais statistiques.. Les données de tératologie sont surtout basées sur le modèle animal. L'évaluation de la prescription des psychotropes doit tenir compte du risque et du bénéfice en cas d'arrêt ou de continuation du traitement.

La grossesse ne protège pas contre la maladie mentale, pourrait en augmenter le risque de rechute. Le point de vue de la patiente sur le risque et bénéfice doit être pris en considération(33).

REFERENCES

1. Lurson S. et al. – Prise en charge du trouble bipolaire pendant la grossesse– *LOUVAIN MEDICAL*–125 (8)– 2006 : pp. 299–310
2. Darves Bornoz JM et al.– Psychiatrie et grossesse : la mère et l'enfant– *Gynécologie Obstétrique Psychiatrie– Encyclopédie Médico Chirurgicale* : pp. 1–7
3. Elefante E., Bavoux F., Vauzelle–Gardier C. et al.– Psychotropes et grossesse– *Journal Gynecologie Obstétrique Biologie Reproduction*– 29 (1)– 2000 : pp. 45–50
4. Gressier F., Corruble E.– Psychotropes et grossesse– *La Revue du praticien médecine générale*–Tome 5, N°864– Juin 2011 : pp. 500–502
5. Bavoux F., Elefante E., Rey E. et al.– Grossesse et Médicaments– *Médecine Thérapeutique*– 7 (1)– Février 2001: pp. 69–81.
6. Loichot C et Grima M– Médicaments et grossesse– chapitre 11– 2005–2006
Disponible à l'adresse : <http://udsmed.u-strasbg.fr> – consulté en juillet 2013
7. Kabore, L. – Etude du risque de toxicité lié aux prescriptions médicamenteuses chez les femmes enceinte– 2007 Disponible à l'adresse : <http://www.memoireonline.com> – consulté en juillet 2013
8. Lacroix I.– Pharmacovigilance chez la femme enceinte: aspects maternel et néonatal (exemple des substances psychoactive)– thèse d'exercice– sous la direction de Christine Damase–Michel et J.L Montastrue – 12 juin 2009
9. Koren, G. – Pharmacokinetics in pregnancy: clinical significance– *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology* –18 (3) –2011: pp. 523–527.
10. Harden, C. L. – Pregnancy effects on lamotrigine levels– *Epilepsy currents* – 2 (6) – Novembre 2002: p.183

11. Coen Van Hasselt J. G, Andrew M. A., Hebert M.F, et al. – The status of pharmacometrics in pregnancy: highlights from the 3rd american conference on pharmacometrics– *British journal of clinical pharmacology* – 74 (6) – 2012: pp. 932–
12. Jacqz-Aigrain E. – Transfert placentaire des médicaments et risques foetaux– *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* – 1 (4) – Septembre 1998 : pp. 372–77
13. Larsen W.J., Embryologie humaine– Edition De Boeck –3–2011
14. Mitchell Barry, Ram Shama – Embryology– Edition Elsevier– 2005
15. Dudek Ronald W.– Embryologie– Réussir le PCEM1 – Edition Pradel –2002
16. www.fda.gov
17. Dictionnaire VIDAL
18. Wikner B., Stiller C.O., Bergman U., et al., – Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations – *Pharmacoepidemiology and drug safety* – 16 (11)– Novembre 2007: pp. 1203–1210
19. Bellantuono C., Tofani S., Di Sciascio G., et al. – Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview – *General hospital psychiatry*– 35 (1) – Février 2013: pp. 3–8
20. Wikner B.N., and Källén B. – Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans?– *Journal of clinical psychopharmacology* – 31 (3)– Juin 2011: pp. 356–359
21. Gidai J., Acs N., Bánhidý F., et al. – An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy
22. *Toxicology and industrial health* – 24 (1–2)– Mars 2008: pp. 53–60

23. Enato E., Moretti M., et Koren G. – The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis – *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* – 33 (1)– Janvier 2011 : pp. 46–48
24. Picard N., Guénin S., Perrin Y., Hilaire G., et al. – Prenatal diazepam exposure alters respiratory control system and GABAA and adenosine receptor gene expression in newborn rats – *Pediatric research* – 64 (1) – Juillet 2008: pp. 44–49
25. Bonnot O., Vollset S.E., Godet P.F., et al. – Exposition in utero au lorazépam et atrésie anale : signal épidémiologique– *L'Encéphale* – 29 (6) – Novembre 2013: pp. 553–559
26. Gilboa S.M., Strickland M.J., Olshan A.F., et al. – Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations – *Birth defects research* – 85 (2)– 2009: pp. 137–150
27. Kelly LE, Poon S, Madadi P, et al. (2012) Neonatal benzodiazepine exposure during breastfeeding. *J Pediatr* 161: 448–451
28. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, et al. (1993) Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1393–1399.
29. Salisbury AL, O'Grady KE, Battle CL, et al. (2016) The roles of maternal depression, serotonin reuptake inhibitor treatment, and concomitant benzodiazepine use on infant neurobehavioral functioning over the first postnatal month. *Am J Psychiatry* 173: 147–157.
30. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. (2014) Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 28: 403–439.

31. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017
32. NICE GUIDELINES 2017
33. SHITIJ KAPOUR ET AL THE Maudsley guidelines ;2015
34. Croen L.A., Grether J.K., Yoshida C.K., et al. – Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders– *Archives of general psychiatry* – 68 (11) – Novembre 2011: pp. 1104–1112
35. Kjaersgaard et al–prenatal exposure and risk of spontaneous abortion 2013
36. Huybrechts et al– antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn.JAMA.2015
37. Reis et al– Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy.psycholo med«30.
38. Akasheh G, Sirati L, Noshad Kamran AR, et al. (2014) Comparison of the effect of sertraline with behavioral therapy on semen parameters in men with primary premature ejaculation. *Urology* 83: 800–804.
39. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. (2013) Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 70: 436–443.
40. Bruning AH, Heller HM, Kieviet N, et al. (2015) Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 189: 38–47.
41. Hanley GE, Smolina K, Mintzes B, et al. (2016) Postpartum hemorrhage and use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants in pregnancy.*Obstet Gynecol* 127: 553–561.

42. Kallen BA and Otterblad OP (2007) Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79: 301–308.
43. Shen ZQ, Gao SY, Li SX, et al. (2016) Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: A systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. DOI: 10.1111/bcp.13161.
44. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S and Avorn J (2014a) Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 371: 1168–1169.
45. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. (2006) Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 354: 579–587.
46. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, et al. (2005) Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: Literature review and implications for clinical applications. *JAMA* 293: 2372–2383.
47. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. (2013) The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 74: e309–e320.
48. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, et al. (2016) Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 170: 117–124.
49. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. (2013) Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 309: 1696–1703.
50. Castro VM, Kong SW, Clements CC, et al. (2016) Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following

- antidepressant exposure during pregnancy: A replication study. *Transl Psychiatry* 6: e708.
51. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, et al. (2016) Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 66: 31–43.
 52. Grzeskowiak LE, Morrison JL, Henriksen TB, et al. (2015) Prenatal antidepressant exposure and child behavioural outcomes at 7 years of age: A study within the Danish National Birth Cohort. *BJOG* 123:1919–1928.
 53. Plant DT, Barker ED, Waters CS, et al. (2013) Intergenerational transmission of maltreatment and psychopathology: The role of antenatal depression. *Psychol Med* 43: 519–528
 54. Orsolini L and Bellantuono C (2015) Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: A systematic review. *Hum Psychopharmacol* 30:4–20.
 55. Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. (2015) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 29: 459–525.
 56. Vasilakis-Scaramozza C., Aschengrau A., Cabral H., et al. – Antidepressant use during early pregnancy and the risk of congenital anomalies – *Pharmacotherapy* – 33 (7)– Juillet 2013: pp. 693–700
 57. Palmsten K., Setoguchi S., Margulis A.V., et al. – Elevated risk of preeclampsia in pregnant women with depression: depression or antidepressants? – *American journal of epidemiology* – 175 (10)– Mai 2012: 988–997
 58. Robinson G.E. – Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum – *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology* – 19 (3) – 2012: pp. 380–386

59. Yaeger M.D., Smith M.D.H., Altshuler M.D. – Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum – *American journal of psychiatry*– 163 (12) – Décembre 2006: pp. 2064–2070
60. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, et al. (2016) Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: Cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess* 20: 1–176.
61. Parikh T, Goyal D, Scarff JR, et al. (2014) Antipsychotic drugs and safety concerns for breast-feeding infants. *South Med J* 107: 686–688.
62. Raoof NT, Pearson RM and Turner P (1989) Lithium inhibits human sperm motility in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 28: 715–717.
63. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, et al. (2014) Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: A prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 171: 785–794.
64. National Institute for Health and Care Excellence (2015a) Antenatal and postnatal mental health: Clinical management and service guidance. NICE Guidelines CG192. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG192>
65. Boyle B, Garne E, Loane M, et al. (2016) The changing epidemiology of Ebstein's anomaly and its relationship with maternal mental health conditions: A European registry-based study. *Cardiol Young* [Epub ahead of print 30 August 2016].
66. Schou M (1976) What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 54: 193–197.
67. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, et al. (2007a) Lithium in breast milk and nursing infants: Clinical implications. *Am J Psychiatry* 164: 342–345.

68. 11 C.L. Harden MD et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Neurology* 2009 142–49
69. 26. Tomson T, Battino D, Craig J, Hernandez-Diaz S, Holmes LB, Lindhout D, et al. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia* 2010;51(5):909–15.
70. 27. Vajda FJ, Graham J, Hitchcock AA, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Foetal malformations after exposure to antiepileptic drugs in utero assessed at birth and 12 months later: observations from the Australian pregnancy register. *Acta Neurol Scand* 2011;124 (1):9–12
71. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 2015;28:40Y44. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.019.
72. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305(19):1996–2002
73. C. Sabourdy, 10 questions fréquentes à propos de la grossesse au cours d'une épilepsie. *Pratique Neurologique – FMC* 2012;3:304–313
74. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696Y1703. doi:10.1001/jama.2013.2270
75. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014;168(8):729Y736. doi:10.1001/jamapediatrics2014
76. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. (2015) Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 386: 1845–1852.

77. Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al. (2014) Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: Population based cohort study. *Brit Med J* 349: g5159.
78. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, et al. (2015) Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 28: 12–17.
79. Hamed SA, Moussa EM, Tohamy AM, et al. (2015) Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. *J Clin Neurosci* 22: 508–512.
80. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, et al. (2016) Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression. *Lancet Psychiatry* 3: 31–39.
81. Cohen et al– relapse of major depression during pregnancy in women–JAMA 2006
82. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. (2016) Evidence–based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 30: 495–553.
83. Haddad PM and Wieck A (2004) Antipsychotic–induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64: 2291–2314.
84. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. (2007b) Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 164: 1817–1824.
85. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244Y252. doi:10.1016/S1474–4422(12)70323X.

86. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. IQ at 6 years following in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2014;84(4):382Y390. doi:10.1212/WNL.0000000000001182.
87. Megan Galbally, Martien Snellen, Andrew Lewis (eds.)–Psychopharmacology and Pregnancy_ Treatment Efficacy, Risks, and Guidelines–Springer–Verlag Berlin Heidelberg (2014)