

Les médicaments psychotropes en pré- et postnatal : mise au point et actualités

Anthony Bègue¹
Valérie Garez²
Gisèle Apter^{3,4}

¹ Interne, EPS Érasme

² Pédopsychiatre, EPS Érasme

³ Groupe hospitalier du Havre,
Service de pédopsychiatrie,
BP 24, 76083 Le Havre, France

⁴ Université de Rouen-Normandie

Résumé. Les troubles psychiques survenant durant et après la grossesse sont fréquents. Le traitement par utilisation de molécules psychotropes fait partie de la prise en charge. Celui-ci se doit d'être prescrit en utilisant les molécules les plus adaptées. Comme pour toute prescription, la balance bénéfique/risque doit être évaluée. Elle est cependant plus complexe car elle doit tenir compte à la fois de la femme, de la (future) mère, de la grossesse et du fœtus/nouveau-né, et finalement des risques à distance sur le développement. Les bénéfices attendus portent tant sur la prise en charge des troubles mentaux maternels que sur la qualité de l'état psychique permettant les soins à l'enfant. Cet article met en avant plusieurs études récentes concernant la prescription de psychotropes en période périnatale. Notamment, il aborde la prise de traitement antidépresseur (ISRS) et l'augmentation théorique du risque de trouble autistique qui reste controversé et a priori non confirmé à ce jour. Les données concernant les risques à court, moyen et long terme des dérivés du valproate sont, elles, très claires et doivent donner lieu à des consignes déconseillant formellement leur utilisation chez la femme en âge de procréer. En effet, le risque de grossesse survenant sans consultations « préconceptionnelles » n'est pas négligeable dans le cadre de trouble psychiatrique chez la jeune adulte alors que les conséquences nombreuses et dommageables pour l'enfant et son développement sont désormais bien documentées.

Dans cet article, chaque catégorie de traitement psychotrope sera abordée et son utilisation thérapeutique est discutée. Les propositions thérapeutiques tenant compte du meilleur rapport bénéfique/risque pour la santé mentale de la mère, le développement du bébé et la prévention des troubles de la relation mère-enfant possible seront formulées en fonction des dernières données de la littérature.

Mots clés : psychotrope, antidépresseur, grossesse, allaitement, bénéfique/risque, effet secondaire, fœtus, nourrisson

Abstract. Psychotropic drugs in the pre and postnatal period: an update and current news. Mental disorders during pregnancy and the postpartum period are common. Psychotropic medication is part of the approach of managing maternal mental health issues. Therefore, prescriptions of psychotropic medication should be used only when necessary and adapted to the peripartum and its specificities. Risks and benefits need to include teratogenicity, fetal and neonatal exposure, long-term impact on infant and child development as well as maternal considerations. The need for women and (future) mothers to be able to be sensitive and able to provide care for the infant must be included in assessment of therapeutic management. This article reviews several recent studies about the use of psychotropic medication during the peripartum. Specifically, concerning the exposure to antidepressant medication during the peripartum and its association with a heightened risk for autism spectrum disorders in offspring seems still to remain open, unconfirmed and controversial. However, as regards mood stabilizers, the prescription of Valproic acid and its derivatives are clearly to be avoided during reproductive years even beyond the peripartum in order to avoid any risk during unwanted and/or unplanned pregnancies, its teratogenic and long-term negative impact is well-known and confirmed. Each category of psychotropic medication will be discussed and the latest information regarding good prescription practice proposed. Balanced benefit /risk discussion, including presentation of mental health issues for women, mothers (to-be), foetus, neonate, child and parent-infant interaction is discussed based on the latest update in clinical and medication data.

Key words: Psychotropic medication, pregnancy, lactation, women during reproductive years, benefit/risk, foetus, neonate

Resumen. Los medicamentos psicótropos antes y después del nacimiento: puntualización y repaso. Son frecuentes los trastornos psíquicos durante y tras el embarazo. El tratamiento con moléculas psicótropas es parte de la atención asumiendo. El mismo debe prescribirse usando las moléculas más adaptadas. Lo mismo que para cualquier medicación, debe apreciarse la balanza beneficio/riesgo. Sin embargo es más compleja pues tiene que considerar a la vez la mujer, la (futura)

Correspondance : G. Apter
<gisele.apter@gmail.com>

madre, el embarazo y el feto/recién nacido, y finalmente los riesgos distantes sobre el desarrollo. Los beneficios esperados están centrados tanto en la atención de los trastornos mentales maternos como en la cualidad del estado psíquico propicio para el cuidado del niño. Este artículo hace hincapié en varios recientes estudios respecto a la prescripción de psicótipos en periodo perinatal. En particular aborda el tratamiento antidepresivo (ISRS) y el aumento teórico del riesgo de trastorno autístico todavía controvertido y de momento no confirmado. Los datos respecto de los riesgos a corto, mediano y largo plazo de los derivados del valproato son en cambio clarísimos y deben dar lugar a unas advertencias que desaconsejan rotundamente su utilización en la mujer en edad de procrear. Y es que el riesgo de embarazo surgido sin consulta "preconcepcional" no es nada desdeñable en el marco del trastorno psiquiátrico en el joven adulto cuando las consecuencias numerosas y dañinas para el niño y su desarrollo están ahora bien documentadas. En este artículo, cada categoría de tratamiento psicótipo se abordará y estará a debate su utilización terapéutica. Las propuestas terapéuticas que toman en cuenta la mejor relación posible beneficio-riesgo para la salud mental de la madre, el desarrollo del bebé y la prevención de los trastornos madre-hijo se formularán en función de los últimos datos de la literatura al respecto.

Palabras claves: psicótipo, antidepresivo, embarazo, lactancia, beneficio/riesgo, efecto secundario, feto, lactante

La question de la prescription de psychotrope en pré- et/ou en postnatal est une situation à laquelle le clinicien est de plus en plus confronté dans sa pratique courante.

Principes généraux pour la prescription

La prévalence des femmes enceintes ou allaitantes qui utilisent un traitement médicamenteux psychotrope aurait considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Ainsi, sans prendre en compte les traitements antidépresseurs, le ratio de prescription de psychotropes est passé de 14 à 31 pour 1000 grossesses sur une période de 20 ans dans la population du Tennessee utilisatrice du service Medicaid [1]. La prescription d'antidépresseurs, durant la grossesse, elle, est retrouvée avec une prévalence autour de 3,6 % dans les pays d'Europe du Nord [2]. *A contrario*, des études épidémiologiques ont montré que la grossesse est également un facteur de discontinuation d'un traitement psychotrope [2, 3]. La question de la prescription, de sa pertinence, et les choix médicamenteux qui sont à faire méritent donc d'être détaillés.

Rappelons, tout d'abord, que la prévalence des troubles psychiatriques, troubles de l'humeur, troubles anxieux et/ou d'un trouble schizophrénique, est importante et identique voire supérieure en période périnatale (grossesse et postpartum) que pour le reste de la vie d'une femme. On retrouve autour de 15 % de troubles non psychotiques durant le prépartum [4], environ 3 % pour le trouble bipolaire et 0,4 % pour la schizophrénie [5] durant la période prénatale. L'évolutivité des troubles durant cette période dépend de différents facteurs : leur ancienneté, la date de survenue du dernier épisode aigu, la sévérité de celui-ci, la réponse antérieure au traitement, etc. [4, 5]...

En post-partum, la prévalence des dépressions sévères est de 4 à 7 % dans les trois premiers mois. Ces symptômes étaient souvent présents en prénatal (la moitié des cas environ) [4].

Les traitements ont pour but premier d'éviter la décompensation d'un trouble psychiatrique maternel. Ils devraient également permettre que cette future mère puisse accueillir et s'occuper de son enfant dans les meilleures dispositions psychiques possibles. Un état psychique non envahi par une symptomatologie psychiatrique permet de rendre la mère attentive aux besoins de son enfant. Il s'agit de préserver la sensibilité maternelle afin que celle-ci facilite la disponibilité nécessaire pour répondre aux besoins du tout-petit et permette le meilleur développement possible.

Le rapport bénéfice/risque qui se pose est donc examiné en tenant compte de la femme et (future) mère, le bébé (à venir) et la qualité des interactions précoces.

Les évolutions concernant l'utilisation de traitement psychotrope sont continues [6]. Et les données se précisent autour de l'utilisation de traitements antidépresseurs durant la grossesse. D'une manière générale, les règles de bonnes pratiques sont régulièrement mises à jour par le centre de référence des agents tératogènes (CRAT) [7]. Celui-ci précise le plus souvent que les données pharmacologiques doivent être subordonnées aux besoins de la pratique clinique qui est une constante réévaluation du bénéfice/risque de la prescription.

Des données complémentaires ont été recherchées et sont issues d'Ascodocpsy pour les documents francophones et de PubMed pour ceux anglophones. Nous les avons commentées et analysées en tenant compte de l'expérience et de la pratique clinique qui est la nôtre, celle d'une unité qui reçoit chaque année et depuis plus de 10 ans plusieurs centaines de femmes durant la période périnatale, l'unité PPUMMA (Psychiatrie périnatale d'urgence mobile en maternité) [8].

Pendant la grossesse

Rappelons avant tout qu'en cas de découverte fortuite d'une grossesse sous traitement psychotrope, il est

important de ne pas arrêter le traitement de manière brutale et inconsidérée.

Un traitement médicamenteux durant la grossesse doit être prescrit s'il est indiqué de le faire et à dose efficace. Un sous-dosage du médicament, le plus souvent, ne diminue pas les risques induits par sa prise pour le fœtus alors qu'il expose à une absence de réponse thérapeutique. Celle-ci peut avoir des conséquences tant pour la mère que pour l'enfant à naître. Le sous-dosage augmente alors le risque sans permettre parallèlement d'accroître le bénéfice.

L'utilisation des psychotropes durant la grossesse, période de vulnérabilité psychiatrique et psychopathologique, se discute en fonction des critères suivants.

Risques induits pour le futur bébé

Ceux-ci varient en fonction du terme :

– Le risque tératogène se situe dans les deux premiers mois de grossesse.

– Le risque fœtal, qui correspond à l'action sur le développement ou la maturation fœtale, se situe durant les sept premiers mois.

– Le risque néonatal correspond à l'effet, au moment de l'accouchement, du produit administré durant la fin de grossesse [8]. Il peut s'agir d'effets sédatifs, atropiniques responsables d'une hypotonie ou d'un syndrome de sevrage lié à l'arrêt d'un traitement par exemple.

– Le risque à distance inclut les troubles du développement de la petite enfance et de l'enfance ou de cancérogenèse.

En ce qui concerne la prévalence des malformations congénitales majeures (MCM), celle-ci est d'environ 2 % dans la population générale. Moins de 5 % seraient liées à une prise médicamenteuse. Le risque « zéro » de malformation n'existe donc pas. Par conséquent, le risque de MCM lors d'une exposition est donc à analyser dans la balance décisionnelle. Il est toujours à comparer aux taux habituels de MCM sans thérapeutique médicamenteuse et non pas à l'absence de malformations.

La qualité des interactions précoces parents enfant

Elle est à considérer dans l'équation bénéfice/risque de la prescription [9]. En effet, celle-ci est impactée dans le cadre d'un trouble psychiatrique maternel non traité. Or, les interactions font partie des propriétés de la construction du développement émotionnel de l'enfant et de son mode d'attachement [10, 11]. Ce dernier est lui-même un important facteur de vulnérabilité en cas d'attachement désorganisé ou de protection s'il s'avère séculaire. Limiter la construction d'un attachement désorganisé fait donc partie des buts recherchés dans la prise en charge en périnatalité.

Pendant l'allaitement

La balance bénéfice/risque à prendre en compte concerne essentiellement les risques de développement à moyen et long terme en y incluant les interactions précoces. L'allaitement maternel est actuellement fortement recommandé par de nombreux professionnels de santé. Pourtant, un allaitement artificiel permet, a priori dans les pays développés, un développement harmonieux de l'enfant en toute sécurité [12, 13]. Le choix de l'alimentation du nouveau-né doit donc lui aussi prendre en compte le bénéfice qu'il y a à traiter une pathologie maternelle en post-partum et le risque potentiel pour le nourrisson de son passage dans le lait ou de l'interruption de l'allaitement.

Les traitements pouvant avoir un retentissement sur l'enfant sont ceux ayant un passage dans le lait. Leurs concentrations dépendent de la quantité de la molécule présente dans le plasma maternel. Le psychotrope qui traverse la barrière SEIN va être absorbé par l'ingestion du nouveau-né et sa dégradation enzymatique s'effectuera en fonction de l'immaturité hépatique et néphrologique du nourrisson ainsi que de la molécule concernée. Lors de l'utilisation d'un traitement contre-indiqué, déconseillé ou peu connu dans le cadre d'un allaitement, la recherche d'une autre molécule, d'efficacité équivalente, mais qui présente moins de risque pour l'enfant allaité fait partie intégrante de l'algorithme décisionnel. Le dosage de la concentration plasmatique des médicaments chez la mère et le nouveau-né peut permettre d'apprécier de manière quantitative ce passage médicamenteux.

La question même de l'interruption de l'allaitement se pose.

L'évaluation avec le psychiatre du respect du rythme veille sommeil par la nouvelle mère doit être prise en considération notamment en ce qui concerne les périodes d'insomnie induites par l'allaitement. Le souhait des patientes une fois celles-ci informées des rapports bénéfice/risque doit être entendu.

Ces situations cliniques se caractérisent donc par leur fragilité et nécessitent une évaluation rapprochée, une surveillance accrue du suivi de la grossesse, de l'accouchement et des premiers jours du post-partum. Il est donc recommandé d'orienter les patientes connues vers une maternité de type 2 ou 3 qui sera en mesure de procurer les soins nécessaires.

L'objectif de cet article est de faire le point sur les traitements psychotropes dans le cadre d'un projet de grossesse ou en début de suivi ainsi que pendant la période périnatale. En effet, les consultations prénatales permettent de discuter la place donnée à l'enfant avec une mesure réfléchie des risques en fonction des molécules. Une attention particulière est portée à la qualité des interactions précoces afin qu'elles soient le plus propice à l'intérêt du futur enfant et donc répondent à l'attente des futurs parents.

Nous nous attacherons à décrire les possibilités de prescription de chaque catégorie de psychotropes, anxiolytiques, antidépresseurs, antipsychotiques et thy-morégulateurs tant pendant la grossesse qu'en période postnatale.

Anxiolytiques et hypnotiques

Ces traitements psychotropes sont les plus fréquemment prescrits durant la grossesse [14].

En prénatal

Les deux molécules à privilégier sont l'oxazépam de manière ponctuelle et à la dose efficace la plus faible, et l'hydroxyzine (dose < 100 mg). Avec le risque d'allongement du QTc pour ce dernier traitement, la réalisation d'un ECG en bilan préthérapeutique est utile même si parfois difficilement réalisable dans une activité de liaison. L'unité PPUMMA propose donc aussi la doxylamine même si elle ne possède pas d'AMM dans cette indication afin de diminuer l'anxiété du fait de ses propriétés sédatives et de son action antihistaminique H1 [7].

Ces trois molécules n'induisent pas de risque malformatif. Leurs effets sur le fœtus se concentrent surtout en fin de grossesse avec un risque de syndrome de sevrage néonatal pour les benzodiazépines et des signes d'imprégnation (hypotonie notamment) au moment de l'accouchement pour les deux molécules (oxazépam et hydroxyzine). Il est conseillé de diminuer ces traitements en fin de grossesse si l'état psychiatrique de la patiente le permet et de pouvoir prévenir l'hôpital et la maternité, s'ils sont poursuivis jusqu'au terme, dans le but d'adapter les soins et la surveillance du nouveau-né.

Les molécules hypnotiques

La doxylamine est à proposer en première intention. L'utilisation du zopiclone et du zolpidem ne présentent pas de risque malformatif et sont possibles mais à limiter à une utilisation ponctuelle. Il convient de noter cependant que ces traitements sont à prescrire *avec soins* dans le sens où les insomnies primaires sans comorbidités sont rares, qu'ils ne sont donc que symptomatiques et qu'il existe un risque important de mésusage.

Les troubles du sommeil durant la grossesse, de par leur prévalence, gagnent à faire l'objet d'une évaluation spécifique (agenda du sommeil par exemple). Ceci permet de bien caractériser les troubles et de proposer des mesures hygiéno-diététiques qui leurs sont adaptées en première intention. Il est à noter qu'une éducation et une guidance autour des modifications du sommeil de la parturiente en particulier au troisième trimestre sont à proposer avant de prescrire toute molécule.

En postnatal

Si la mère allaite, l'hydroxyzine est à éviter car il n'existe pas de données publiées et que ses propriétés atropiniques et sédatives sont associées à une demi-vie d'élimination longue [7]. Par ailleurs, il n'existe pas de données pour la doxylamine.

L'oxazépam a été étudiée à la dose de 10 mg x 3 par jour. Il s'agit de la dose recommandée par le CRAT pour son utilisation en postnatal.

L'association avec d'autres traitements sédatifs doit être évitée.

Dans le cas d'une indication pour la mère d'utilisation de molécules sédatives pour garantir une nuit continue (trouble bipolaire par exemple [15]), il sera alors nécessaire de s'assurer de la sécurité nocturne du nouveau-né (par l'environnement familial par exemple).

Cas particuliers de la mélatonine

Les données concernant l'utilisation de la mélatonine dans les troubles du sommeil lors de la grossesse sont peu nombreuses. Son passage placentaire est important [7]. Cette hormone possède néanmoins différentes actions sur le développement fœtal [16] et l'administration de ce traitement dans cette indication mériterait une évaluation dans le cadre périnatal [17].

De ce fait, l'utilisation de la mélatonine ne peut être recommandée pour le traitement des décalages de phase, fréquent en fin de grossesse notamment.

Le cannabis est utilisé par certaines patientes pour certaines de ses propriétés psychotropes qui répondent à certains symptômes présents durant la grossesse. Son usage est à proscrire et une information sur les effets délétères sur la croissance fœtale et le sevrage postnatal est à promouvoir [18].

Antidépresseurs

Ils sont prescrits à la fois pour leurs propriétés visant les troubles de l'humeur et dans la prise en charge des troubles anxieux [19].

L'emploi d'un traitement de fond par antidépresseurs peut présenter un intérêt dans les prescriptions pour prendre en charge les troubles anxieux et éviter le risque de prescription d'anxiolytiques au long cours. Pour les troubles de l'humeur sévère, leur prescription est nécessaire et le traitement doit être adapté, alors que pour les troubles modérés ou légers les thérapeutiques non médicamenteuses doivent toujours être favorisées.

Le risque de recrudescence de symptômes dépressifs en postnatal, en cas de changement de molécules, conduit à préférer anticiper une prescription qui puisse se poursuivre en post-partum. Le risque de suicide, souvent sous-estimé en période périnatale, n'est pas à négliger [20]. En postnatal en particulier, le raptus

anxieux et le risque de virage de l'humeur sont à surveiller.

En prénatal

Les molécules à utiliser en première intention sont celles de la catégorie des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : sertraline ou paroxétine qui présentent l'avantage de pouvoir être utilisées également en cas d'allaitement.

Le risque de malformation cardiaque évoqué avec la paroxétine n'a pas été confirmé par les études récentes dont les effectifs et la rigueur méthodologique étaient supérieurs aux études antérieures [7]. Huybrechts *et al* en 2014 ne retrouvent pas d'association significative sur 950 000 grossesses entre les malformations cardiaques et les ISRS après ajustements sur les facteurs confondants d'un trouble dépressif que peuvent être le tabac, l'alcool, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, etc. [21].

Le citalopram et l'escitalopram peuvent être prescrits, néanmoins la surveillance du QTc étant indispensable, ces traitements sont contre-indiqués avec l'hydroxyzine. L'utilisation de la fluoxétine est possible aussi, mais la longue demi-vie de cette molécule peut induire un syndrome de sevrage néonatal retardé. Celui-ci se situera alors en dehors de la surveillance d'une équipe hospitalière lors du retour au domicile. Une surveillance postnatale accrue et une information aux parents sont donc à prévoir.

Dans le cadre de l'utilisation d'ISRS en 2^e partie de grossesse, un risque augmenté d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) néonatale chez les enfants de mères exposées a été rapporté [22]. Ce risque passerait de 1 à 2 pour mille dans la population générale, à environ 3 pour mille chez les enfants exposés [7]. Cependant, ces résultats seraient à réexaminer. En effet, des facteurs de risques connus d'HTAP néonatale n'avaient pas tous été pris en compte lors de ces études, notamment la césarienne en dehors du travail et/ou un indice de masse corporel maternel élevé [22].

Dans le cadre des inhibiteurs non sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline, la venlafaxine est le traitement de premier choix [7]. Néanmoins, là encore les risques de syndrome de sevrage du nouveau-né existent et semblent plus importants que pour les inhibiteurs sélectifs [23]. Un arrêt brutal chez les patients adultes provoque un syndrome d'arrêt sévère associé aux antidépresseurs. Il convient donc d'être très vigilant avec les nouveau-nés qui peuvent présenter des signes majeurs d'irritabilité et des symptômes majorés par rapport à ceux des adultes. La mirtazapine, traitement connu depuis de nombreuses années et utilisée souvent en association avec d'autres traitements antidépresseurs. Elle peut donc également être prescrite mais son pouvoir sédatif accroît considérablement les besoins de surveillance postnatale [7].

Les antidépresseurs tricycliques ont bénéficié d'un regard prolongé sur leur profil de tolérance du fait de leur ancienneté.

Les trois molécules pouvant être utilisées sont l'amitriptyline en premier lieu, la clomipramine et l'imipramine [7]. Aucun élément d'inquiétude sur le plan malformatif n'a été retrouvé chez les patientes exposées au tricycliques au 1^{er} trimestre. L'imprégnation de cette classe médicamenteuse peut néanmoins avoir des effets sur le nouveau-né, tels qu'une détresse respiratoire, une hyperexcitabilité, des troubles du tonus, un ralentissement du transit ou une sédation.

Le recul sur la miansérine, antidépresseur tétracyclique, est moins documenté.

Concernant les troubles neurodéveloppementaux à moyen et long terme, une discussion est née au sujet du risque de troubles neurodéveloppementaux ultérieurs chez les enfants dont les mères ont utilisé des traitements antidépresseurs durant la grossesse. En effet une augmentation de ce risque à long terme a pu être suspectée en ce qui concerne les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine sur des analyses rétrospectives [24].

Néanmoins, plusieurs études récentes montrent que cet effet n'est pas retrouvé lorsque l'on prend en compte le trouble maternel comme facteur confondant.

Brown *et al*, sur une étude rétrospective comprenant une cohorte de plus de 35 000 enfants nés au Canada, n'ont plus retrouvé d'association significative entre une exposition à un ISRS et un trouble du spectre autistique après avoir pris en compte les facteurs confondants. Ces analyses ont examiné plus de 500 covariables (notamment l'existence d'un trouble de l'humeur ou anxieux dans les deux ans précédant la conception). La réévaluation du risque a aussi concerné la comparaison des enfants exposés avec ceux des membres de leur fratrie non exposés [24]. Sur une analyse secondaire, les enfants de mère ayant utilisée des ISRS avant la grossesse montrent un risque identique aux enfants exposés *in utero*. Ces éléments permettent de rappeler le rôle que pourrait jouer la présence du trouble indépendamment de la prescription d'antidépresseur.

Les résultats de Sujan *et al* vont également dans ce sens. L'analyse a porté sur une population de plus de 1,5 millions d'enfants nés en Suède de mères rapportant avoir pris un antidépresseur durant le premier trimestre. Sur les comparaisons au sein de fratrie, permettant de limiter un certain nombre de facteurs confondants, l'exposition a été associée à une augmentation faible du risque de naissance prématurée (< 37 SA), mais pas à une augmentation du risque de retard de croissance, de trouble du spectre autistique et de trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [25].

Viktorin *et al* ont pu réaliser des travaux similaires, publiés en 2017 dans *JAMA psychiatry*, portant sur le risque de déficience intellectuelle. Le risque relatif après ajustement n'a pas mis en évidence une augmentation de la déficience risque lors de la prescription

d'antidépresseur. Les facteurs d'ajustement ont été l'âge des parents, leur niveau d'études, ainsi que l'existence d'un trouble psychiatrique chez la mère mais également chez le père [26].

Ces différentes données permettent de se montrer rassurant en l'état actuel des connaissances auprès des mères et de leurs enfants concernant l'utilisation de traitements antidépresseurs adaptés durant la grossesse en ce qui concerne le risque de troubles neurodéveloppementaux. Différents facteurs confondants restent à étudier pour mieux comprendre l'apparition de tels troubles. Il faut rappeler l'importance pour ces enfants de bénéficier pour leur développement d'un état thymique satisfaisant chez leurs parents. Le meilleur traitement possible d'un trouble dépressif chez leurs parents devrait contribuer à améliorer le devenir des enfants [27].

En postnatal en cas d'allaitement

L'utilisation de la paroxétine, de la sertraline, et des trois tricycliques précédemment cités est possible. L'escitalopram et la duloxétine sont recommandés en deuxième intention. Les données existantes pour le citalopram, la fluoxétine, la venlafaxine et le milnacipran ne sont pas en faveur de leur utilisation [28].

Antipsychotiques

Outre les indications des antipsychotiques en cas de troubles psychotiques, ceux-ci sont utilisés pour leur potentiel sédatif et même pour les plus anciens d'entre eux comme antiémétiques. Les obstétriciens en particulier s'en servent couramment depuis des décennies au cours du premier trimestre [29].

Le passage placentaire existe pour toutes ces molécules, mais en proportion différente. Les données sont peu nombreuses sur la maturation fœtale en fonction de l'importance de ce passage. On retrouve ainsi une légère augmentation du poids des nouveau-nés [30]. Les effets néonataux transitoires sont atropiniques, extrapyramidaux et sédatifs.

En prénatal

Les quatre antipsychotiques atypiques dont l'utilisation est la plus étudiée durant la grossesse sont l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, et l'aripiprazole. Les données de la littérature sont rassurantes quant au risque malformatif [7]. La connaissance de leurs effets secondaires et des effets de sevrage à la naissance sont également identifiés et transitoires.

La chlorpromazine et l'halopéridol viennent ensuite. Pour ces molécules connues depuis plusieurs décennies, il existe un recul important concernant les effets à long terme, elles sont donc souvent données plus facilement du fait de la sécurité qui les accompagne, malgré leurs effets secondaires connus. La chlorpromazine est aussi

utilisée pour ses propriétés sédatives et anxiolytiques, dans cette période de la vie, bien qu'elle ne possède pas l'AMM dans cette indication. Son utilisation ancienne et sur une population importante comme antiémétique rend sa prescription d'autant plus rassurante [7, 29].

Postnatal et en cas d'allaitement

Certains de ces traitements sont utilisables avec une surveillance clinique du nouveau-né et la recherche de signes d'imprégnation. Ces signes se majorent avec l'association des traitements, la monothérapie est donc indispensable.

La quétiapine, l'olanzapine (≤ 10 mg/j), l'halopéridol (≤ 10 mg/j), la chlorpromazine ($\leq 150-200$ mg/j) et éventuellement la rispéridone (≤ 6 mg/j) peuvent être utilisées [7].

Il est préférable de ne pas allaiter sous aripiprazole [31].

Cas particulier de la clozapine

La clozapine présente un intérêt très net dans le traitement d'un trouble schizophrénique résistant. Cette molécule peut-être la seule option dans ce cadre. Un arrêt ou un changement de traitement en préconceptionnel ou en début de grossesse expose les patientes à un risque de rechute ou récurrence important.

Les risques sont encore mal connus des conséquences à long terme sur le développement fœtal et néonatal.

Peu d'études comparent les effets de la clozapine dans un contexte périnatal. Une revue récente de la littérature réalisée par Mehta *et al* reprend les données existantes jusqu'à 2016. Ce traitement semble à risque avec une augmentation du risque de tératogénicité (autour de 4 % selon les données du laboratoire Novartis), d'effets d'imprégnation et de sevrage néonataux (augmentation du risque de crise convulsive, d'hypotonie néonatale), ainsi que d'effets métaboliques accrus pour la mère [32]. Le CRAT n'indique cependant pas d'augmentation du risque malformatif pour la clozapine. Dans tous les cas une surveillance des concentrations plasmatiques est nécessaire [33].

Il est déconseillé d'allaiter avec ce traitement. Néanmoins, une surveillance de la sédation et du risque d'agranulocytose est à réaliser, dans le cas contraire.

Thymorégulateurs

Un traitement thymorégulateur est une prescription au long cours et plusieurs situations cliniques peuvent donc se rencontrer.

En premier lieu, la mère peut être sous traitement thymorégulateur lors de la découverte de sa grossesse. Cette situation a parfois été anticipée et prise en compte lors d'une consultation préconceptionnelle mais le plus souvent elle est de découverte fortuite. La question

majeure du risque de tératogénicité des molécules prescrites et de ses effets à long terme se pose alors en urgence. Or, la réponse individuelle de la patiente à d'autres traitements que celui qui est prescrit est à prendre en compte et souvent un argument en faveur d'un maintien de la prescription d'origine non recommandée, car un changement de traitement peut induire une instabilité thymique. Un arrêt brutal n'est donc pas à recommander en règle générale. Optimiser la prescription de thymorégulateur non tératogènes chez toutes les femmes en âge de procréer permettrait d'éviter les ruptures en début de grossesse. Citons, en particulier, la prescription des dérivés du valproate dont la tératogénicité est élevée et avérée, dont l'utilisation s'est accrue jusque très récemment. La possibilité de proposer d'emblée une molécule compatible avec le développement fœtal lors de toute prescription de thymorégulateur chez une femme en âge de procréer est une nécessité et va garantir la sécurité et la continuité de la prise en charge médicamenteuse.

En deuxième lieu, l'apparition d'un épisode thymique *de novo* tel un état maniaque ou mixte durant la grossesse peut s'avérer l'épisode initial d'un trouble bipolaire. L'introduction de thymorégulateurs est parfois nécessaire durant cette période pour obtenir une résolution rapide des symptômes. La prescription sera alors adaptée à la grossesse.

En prénatal

Les traitements à utiliser en première intention sont les anti-psychotiques atypiques sus-cités avec l'olanzapine en chef de file. Parmi les anticonvulsivants, la lamotrigine est la plus adaptée durant la grossesse. Le recul sur les aspects malformatifs et neurodéveloppementaux est rassurant [7]. La surveillance de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour permettre d'adapter les posologies en cours de grossesse, permettant ainsi de garantir un état mental stable [34]. Cette surveillance peut également se réaliser après l'accouchement pour éviter une augmentation brutale des concentrations responsable d'une augmentation du risque de toxicité chez la mère avec le retour au volume de distribution initiale (durant la grossesse le volume plasmatique maternel est augmenté).

La carbamazépine présente des contre-indications relatives. Il existe un risque accru de spina bifida non amélioré par la prise d'acide folique [35], ainsi que des troubles de la coagulation pour le nouveau-né en l'absence de substitution en vitamine K.

Les sels de lithium ont également des contre-indications relatives. Ils peuvent entraîner des cardiopathies congénitales en cas de prescription durant les 50 premiers jours de grossesse. Il convient donc de réaliser une échocardiographie. Cependant ce risque reste controversé [36]. L'accouchement doit, si possible, être programmé pour un arrêt de la prise de lithium les der-

nières 48 h avant l'accouchement et une réinstauration postnatale immédiate avec surveillance des lithiémies [37]. Chez l'enfant, la surveillance cardiaque, rénale et thyroïdienne est essentielle.

Cas spécifique du valproate et ses dérivés

Tous les produits dérivés du valproate sont contre-indiqués quel que soit le terme de la grossesse [38-40].

Le message est simple et clair. En effet, il ne faut pas prescrire de valproate chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. Une synthèse réalisée en 2017 sur un ensemble de 2 millions de grossesses en 2011 et 2015, utilisant les données du système national inter-régimes de l'assurance maladie (Sniiram), retrouve une nette augmentation des malformations congénitales majeures [41]. Les risques se retrouvent également dans les fonctions cognitives et neurocomportementales à long terme.

Les risques sont indépendants de la pathologie maternelle.

Pour l'allaitement

Les antipsychotiques possibles sont la quétiapine et l'olanzapine (< 10 mg/j) avec éventuellement la rispéridone (< 6 mg/j).

Les dérivés de l'acide valproïque seraient envisageables, mais la surveillance des signes neurologiques est nécessaire.

Un allaitement sous lamotrigine présente des risques hépatiques importants pour le nouveau-né notamment du fait de l'imaturité du métabolisme hépatique. Donc, bien que son utilisation durant la grossesse soit à privilégier, l'allaitement est à éviter pour ces raisons.

Le lithium possède une marge thérapeutique étroite qui rend le risque de surdosage important notamment en cas de variation de la volémie et de l'hydratation, fréquente pour un enfant. En outre, le retentissement pour le nouveau-né concerne à la fois les fonctions cardiaques, thyroïdiennes et neurologiques ; ainsi l'allaitement n'est pas souhaitable avec la prise de sels de lithium.

Enfin, la carbamazépine possède un passage dans le lait notable, avec un impact sur les fonctions hépatiques. On évitera donc l'allaitement. Si celui-ci est entrepris malgré ces recommandations, cette situation impose une surveillance clinique régulière et de faire réaliser des dosages des transaminases et de la carbamazépinémie au bébé [7].

En résumé, hors les antipsychotiques atypiques, l'allaitement en cas de thymorégulateurs est de fait déconseillé, et ce d'autant que les troubles du sommeil liées à l'allaitement seront des facteurs de décompensation des pathologies cycliques de l'humeur.

Tableau 1. Les médicaments psychotropes à privilégier et à éviter en périnatalité et en période de reproduction.

| | Prénatal | | Allaitement | |
|-------------------------|----------------------------------|--|--|-----------------|
| | À privilégier | À éviter | À privilégier | À éviter |
| Anxiolytiques | <i>Oxazéпам</i> (≤ 30 mg) | Autres benzodiazépines | <i>Oxazéпам</i> (≤ 30 mg) | Hydroxyzine |
| | <i>Hydroxyzine</i> < 100 mg | | | |
| | <i>Doxylamine</i> | | | |
| Hypnotiques | <i>Doxylamine</i> | | | |
| | <i>Hydroxyzine</i> ≤ 100 mg | | | |
| | <i>Zopiclone/Zolpidem*</i> | | | |
| Antidépresseurs | Sertaline | | Sertraline | Citalopram |
| | Paroxétine | | Paroxétine | Fluoxétine |
| | Citalopram | | <i>Clomipramine</i> | Venlafaxine |
| | Escitalopram | | <i>Amitryptiline</i> | Milnacipran |
| | <u>Fluoxétine</u> | | <i>Imipramine</i> | |
| | <u>Venlafaxine</u> | | | |
| | <i>Clomipramine</i> | | | |
| | <i>Amitryptiline</i> | | Escitalopram* | |
| | <i>Imipramine*</i> | | Duloxétine* | |
| | <i>Mirtazapine</i> | | | |
| <i>Miansérine*</i> | | | | |
| Neuroleptiques | Olanzapine | Clozapine | Olanzapine (≤ 10 mg/j) | Aripiprazole |
| | Quétiapine | | <i>Halopéridol</i> (≤ 10 mg/j) | Clozapine |
| | Rispéridone | | <i>Chlorpromazine</i> (≤ 150 mg/j) | |
| | Aripiprazole | | Rispéridone (≤ 6 mg/j) | |
| | <i>Halopéridol</i> | | | |
| | <i>Chlorpromazine</i> | | | |
| Thymorégulateurs | Anti-psychotiques atypiques | Contre-indication absolue : dérivés du valproate | Anti-psychotiques atypiques | Lamotrigine |
| | Lamotrigine | | | Carbamazépine |
| | | | | Sels de lithium |

Gras : Utilisation continue en pré et postnatal. * envisageable en deuxième intention dans leur classe médicamenteuse (données moins nombreuses ou balance bénéfice/risque moins favorable). *Italique* : surveillance d'un syndrome néonatal ou de signes d'imprégnation important (sédation, symptômes extrapyramidaux, atropiniques). Souligné : surveillance d'un syndrome de sevrage retardé ou important.

Conclusion

La décision d'interrompre, de continuer ou de modifier un traitement par médicaments psychotropes au cours de la période périnatale doit se faire dans le cadre d'une réflexion bénéfice/risque qui inclut, la (future) mère, le fœtus, le nouveau-né et les interactions précoces. Dans la mesure du possible, cette discussion se fera avec la patiente en préconceptionnel. Ces situations imposent donc une étroite

collaboration entre les pédopsychiatres, les psychiatres d'adultes, les obstétriciens, les pédiatres et les médecins généralistes.

L'opportunité d'un projet de grossesse s'appréciera en fonction du contexte clinique de chaque patiente. Celles-ci peuvent être accompagnées et aidées à organiser, voire différer ce projet, si leur état psychique est instable, afin de le concrétiser dans un moment de rémission et/ou de stabilité des troubles. Le développement de leur enfant et de leur propre souhait d'offrir un avenir de

qualité à leur famille doit être pris en compte dans une temporalité adaptée.

Les psychotropes non indiqués dans le *tableau 1* sont à éviter durant la grossesse. Chaque prescription doit faire l'objet d'une évaluation bénéfique/risque. Si un traitement n'est pas indispensable, il est préférable de ne pas le prescrire.

Liens d'intérêts G. Apter a participé à un conseil scientifique de Sage Therapeutics. A. Bègue et V. Garez déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Epstein RA, Bobo WV, Shelton RC, *et al.* Increasing use of atypical antipsychotics and anticonvulsants during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 794-801.
- Zoega H, Kieler H, Nørgaard M, *et al.* Use of SSRI and SNRI Antidepressants during Pregnancy : A Population-Based Study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *PLoS ONE* 2015; 10: e0144474.
- Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, *et al.* Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy : cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1-176.
- Howard LM, Molyneux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet* 2014; 384: 1775-88.
- Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014; 384: 1789-99.
- Apter G, Garez V, Medjkane F. Pathologie psychiatrique et grossesse. *Rev Prat* 2012; 62: 943-7.
- CRAT Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. Disponible sur : <https://lecrat.fr/> (consulté le 20 février 2018).
- Garez V, Devouche E, Bobin-Bègue A, *et al.* La liaison en « périnatalogie » : des soins entre réseau, liaison et prise en charge mobile. *L'Encéphale* 2018; 44: 239-46.
- Apter G, Devouche E, Gratier M. Perinatal mental health. *J Nerv Ment Dis* 2011; 199: 575-7.
- Stein A, Pearson RM, Goodman SH, *et al.* Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet* 2014; 384: 1800-19.
- Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, *et al.* Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295: 499-507.
- Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children : prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006; 333: 945.
- Nelson AM. A meta-synthesis related to infant feeding decision making. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2012; 37: 247-52.
- Apter G, Devouche E, Becquemont L. Impact of pregnancy on psychotropic medication prescription : a French cohort study. *Thérapie* 2015; 70: 251-7.
- Geoffroy PA, Micoulaud Franchi J-A, Lopez R, *et al.* Comment caractériser et traiter les plaintes de sommeil dans les troubles bipolaires ? *L'Encéphale* 2017; 43: 363-73.
- Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahu CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life* 2014; 7: 488-92.
- Hardeland R. New approaches in the management of insomnia : weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatonergic agonists. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2009; 5: 341.
- Volkow ND, Compton WM, Wargo EM. The Risks of Marijuana Use During Pregnancy. *JAMA* 2017; 317: 129-30.
- Marchesi C, Ossola P, Amerio A, *et al.* Clinical management of perinatal anxiety disorders : A systematic review. *J Affect Disord* 2016; 190: 543-50.
- Grigoriadis S, Wilton AS, Kurdyak PA, *et al.* Perinatal suicide in Ontario, Canada : a 15-year population-based study. *CMAJ* 2017; 189: E1085-92.
- Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, *et al.* Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014; 370: 2397-407.
- Occhiogrosso M, Omran SS, Altemus M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors : lessons from clinical and translational studies. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 134-40.
- Holland J, Brown R. Neonatal venlafaxine discontinuation syndrome : A mini-review. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21: 264-8.
- Brown HK, Ray JG, Wilton AS, *et al.* Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children. *JAMA* 2017; 317: 1544-52.
- Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, *et al.* Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA* 2017; 317: 1553-62.
- Viktorin A, Uher R, Kolevzon A, *et al.* Association of antidepressant medication use during pregnancy with intellectual disability in offspring. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 1031-8.
- Oberlander TF, Zwaigenbaum L. Disentangling maternal depression and antidepressant use during pregnancy as risks for autism in children. *JAMA* 2017; 317: 1533-4.
- Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding : a systematic review. *Hum Psychopharmacol* 2015; 30: 4-20.
- ACOG Practice Bulletin n° 189 Summary : Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 190-3.
- Robinson GE. Psychopharmacology in Pregnancy and Postpartum. *FOC* 2012; 10: 3-14.
- Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10: 308-17.
- Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health* 2017; 20: 1-9.
- Westin AA, Brekke M, Molden E, *et al.* Treatment with antipsychotics in pregnancy : changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 103: 477-84.
- Prakash C, Hatters-Friedman S, Moller-Olsen C, North A. Maternal and fetal outcomes after lamotrigine use in pregnancy : a retrospective analysis from an urban maternal mental health centre in New Zealand. *Psychopharmacol Bull* 2016; 46: 63-9.
- Ban L, Fleming KM, Doyle P, *et al.* Congenital anomalies in children of mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use : a population-based cohort study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0131130.
- Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, *et al.* Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017; 376: 2245-54.
- Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, *et al.* Lithium placental passage and obstetrical outcome : implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2162-70.
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. *Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace*. Communiqué. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Contre-indication-des-medicaments-a-base-de-valproate-utilises-en-psychiatrie-chez-la-femme-enceinte-et-la-femme-en-age-de-procreer-sans-contraception-efficace-Communique> [consulté le 20 févr 2018].
- Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309: 1696-703.
- Jentink J, Loane MA, Dolk H, *et al.* Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362: 2185-93.
- ANSM-CNAMTS. *Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France*. Avril 2017. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb3faa8c4a5c5c5dedfc1423213c219d.pdf (consulté le 20 février 2018).