

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. GENERALITES	3
1. Psychiatrie et grossesse	4
1.1. Réactions psychologiques mineures	4
1.2. Manifestations psychosomatiques	5
1.3. Troubles d'allure névrotique	5
1.4. Episodes dépressifs	5
1.5. Episodes psychotiques	6
2. Physiologie de la grossesse	7
2.1. Différentes phases de grossesse et périodes de risque	7
2.2. Modifications pharmacocinétiques au cours de la grossesse	10
2.2.1. Chez la mère	11
2.2.2. Au niveau placentaire	15
2.2.3. Pharmacocinétique fœtale	18
3. Effets des médicaments psychotropes sur le fœtus	20
3.1. Historique des études de tératogénicité des médicaments psychotropes	20
3.2. Différents risques encourus	23
3.2.1. Risques malformatifs	23
3.2.2. Effets tératogènes comportementaux	25
3.2.3. Risques toxiques	26
4. Prescription des médicaments psychotropes chez la femme enceinte.....	26

4.1. Règles générales de prescription	28
4.2. Différentes situations pratiques	30
4.2.1. Démarche prospective	30
4.2.2. Démarche préventive	32
4.2.3. Démarche rétrospective	33
5. Le pharmacien et les psychotropes chez la femme enceinte..	36
II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES PSYCHOTROPES	
ET GROSSESSE.....	38
1. Présentation des psychotropes	39
2. Anxiolytiques et hypnotiques	40
2.1. Généralités	40
2.1.1. Anxiolytiques	40
2.1.1.1. Benzodiazépines	41
2.1.1.2. Anxiolytiques non benzodiazépiniques	44
2.1.1.3. Autres classes thérapeutiques anxiolytiques	45
2.1.2. Hypnotiques	46
2.1.2.1. Benzodiazépines	46
2.1.2.2. Hypnotiques non benzodiazépiniques	47
2.2. Risque tératogène	47
2.2.1. Benzodiazépines	48
2.2.2. Autres anxiolytiques et hypnotiques	51
2.3. Effets comportementaux	52
2.4. Principes de prescription	53
3. Les antidépresseurs	54
3.1. Généralités	54
3.2. Risque tératogène	56
3.2.1. Imipraminiques.....	56
3.2.2. IMAO	58

3.2.3. Nouveaux antidépresseurs	59
3.3. Effets comportementaux	61
3.3.1. Imipramine	62
3.3.2. Clomipramine	62
3.3.3. Amitriptyline	62
3.3.4. Autres	63
3.4 Principes de prescription	63
4. Neuroleptiques	65
4.1. Généralités	65
4.2. Risque tératogène	68
4.2.1. Phénothiazines	68
4.2.2. Butyrophénones	70
4.2.3. Benzamides	70
4.2.4. Clozapine	71
4.3. Effets comportementaux	71
4.4. Principes de prescription	72
5. Normo thymiques	74
5.1. Généralités	74
5.1.1. Lithium	74
5.1.2. Carbamazépine et Valpromide	77
5.2. Risque tératogène	77
5.2.1. Lithium	77
5.2.2. Carbamazépine et valpromide	80
5.2.2.1. Carbamazépine	80
5.2.2.2. Valpromide	82
5.3. Effets comportementaux	82
5.3.1. Lithium	82
5.3.2. Carbamazépine et Valpromide	83

5.3.2.1. Carbamazépine	83
5.3.2.2. Valpromide	83
5.4. Principes de prescription	84
III. ENQUETE	86
1. Méthodologie	87
2. Réalisation	88
3. Résultats et commentaires	89
4. Discussions.....	106
CONCLUSION	110
ANNEXE	116
BIBLIOGRAPHIES.....	121

INTRODUCTION

Le déroulement d'une grossesse et de l'accouchement qui en marque le terme, s'accompagne de profondes modifications psychologiques qui méritent d'être étudiées et bien connues d'autant plus que les modifications physiologiques. Cette période peut être aussi l'occasion de décompensations psychiatriques plus ou moins graves nécessitant la mise en œuvre d'un traitement spécifique et la connaissance de facteurs de risques permettant une meilleure prévention. De nos jours, les troubles survenant pendant la grossesse, ont une fréquence et des aspects cliniques différents et peuvent avoir des répercussions importantes sur le déroulement de la maternité.

Nous nous sommes proposés dans le cadre de ce travail de recherche et de réflexion, sur un thème d'approche difficile et présentant certes, un intérêt particulier, de faire une revue approfondie de la littérature sur la psychiatrie et grossesse, la physiologie de la grossesse, les modalités de prescription des psychotropes chez la femme enceinte, leurs effets tératogènes, malformatifs et toxiques. Nous avons en outre, jugé nécessaire de compléter ces éléments d'ordre théorique par des données empruntées à la réalité marocaine à travers une enquête sous forme de questionnaire, auprès des psychiatres. Ce questionnaire comporte une 1^{ère} partie portant sur les choix couplés aux profils de prescriptions des différentes familles des psychotropes. La 2^{ème} partie vise à évaluer l'attitude du spécialiste vis à vis de l'entité bénéfice/risque inhérent à la thérapeutique prescrite.

Enfin, les données recueillies ont fait l'objet d'un traitement et d'une analyse dont les résultats ont été comparés à la littérature.

I. GENERALITES

1. Psychiatrie et grossesse

Autrefois fréquentes, les psychoses gravidiques sont devenues rares et une diminution considérable du nombre de ces cas a été observée depuis le milieu du siècle. A l'origine de cette diminution sont invoquées une amélioration des conditions de maternité et l'administration de médicaments actifs dès l'apparition des premiers signes.

Au Maroc, le travail réalisé par Dr B. Houari en 1995 a permis de constater une baisse notable de la fréquence de ces psychoses : 5% des hospitalisations féminines psychiatriques de 1969 à 1972, 2% de 1973 à 1988 puis 1,5% de 1988 à 1995.

Les troubles psychiatriques gravidiques peuvent prendre des allures cliniques et des degrés de sévérité très variables, se résumant parfois en des modifications psychologiques et comportementales mineures et transitoires. [47]

1.1 Réactions psychologiques mineures

Elles sont le plus souvent transitoires. Il s'agit notamment de labilité émotionnelle, d'inquiétudes, d'irritabilité, de dysphorie, de troubles du sommeil, de modifications des conduites alimentaires (grignotage, envies diverses...).

Schématiquement, l'anxiété prévaut lors du 1^{er} trimestre avec des craintes concernant l'enfant (malformations, mort...), mais aussi la manière de l'élever.

Ces manifestations peuvent être ponctuelles ou plus durables. Cette anxiété décroît vers le 2^{ème} trimestre, avec sentiments de bien-être vers les 6^{ème} et 7^{ème} mois qui précèdent une réaction anxieuse. Elle est plus fréquente durant les semaines précédant l'accouchement.

1.2 Manifestations psychosomatiques

Nausées et vomissements sont présents chez 50% des femmes au 1^{er} trimestre. Très fréquents, ces vomissements physiologiques en début de grossesse sont donc banals. Cependant, dans 10 à 20% des cas, leur persistance au-delà du 3^{ème} mois fait évoquer un problème névrotique. Ils nécessitent alors des soins spécifiques. Enfin, ils sont graves dans 2 à 4%, ils nécessitent une hospitalisation avec isolement. Ils peuvent se compliquer de dénutrition avec signes de polynévrite (carence vitaminique B6).

Face à des manifestations fonctionnelles répétées, durables, il faut savoir évoquer un état dépressif sous-jacent.

1.3 Troubles d'allure névrotique

Leur intensité est plus importante, parfois handicapante. Ils s'expriment sous forme de crises d'angoisse, de manifestations phobiques, d'obsessions.

Ces manifestations sont centrées sur la crainte de ne pas être capable de « bien accoucher » ou bien encore « d'avoir un accouchement difficile », « de ne pas savoir satisfaire les besoins de l'enfant ». Parfois, il peut s'agir de véritables crises de panique ou d'obsessions avec « peur de tuer l'enfant » qui n'est pas encore né... Enfin, il s'agit parfois de plaintes corporelles qui sont parfois prévalentes évoquant une pathologie de type conversion hystérique.

Les exigences affectives sont accrues pour endiguer ces craintes croissantes avec demande d'une présence rassurante quasi permanente.

1.4 Episodes dépressifs

Ils surviennent plutôt lors des premiers mois de grossesse et sont généralement transitoires. Ils s'expriment dans la majorité des cas par la

symptomatologie névrotique précédemment décrite à laquelle s'ajoutent : asthénie, crises de larmes, sentiments d'impuissance et dévalorisation du rôle de future mère. Les manifestations dépressives touchent 10% des femmes enceintes (c'est à dire pas plus que la population générale).

De nature névrotique le plus souvent, ce sont les premières manifestations ou bien l'aggravation d'une névrose préexistante. Elles sont favorisées par : l'âge jeune, l'ambivalence vis-à-vis de la grossesse et l'environnement peu favorable.

Les manifestations mélancoliques sont rares et surviennent plutôt en fin de grossesse. Elles se poursuivent alors au-delà et prennent une forme confusionnelle ou délirante. Les accès maniaques sont exceptionnels.

1.5 Episodes psychotiques

Les épisodes psychotiques, notamment les bouffées délirantes sont très rares pendant la grossesse. Cette rareté des accidents psychiatriques majeurs souligne le « rôle protecteur » qu'aurait la grossesse vis-à-vis des troubles psychotiques comme en témoignent l'amélioration des psychoses évolutives et la survenue moindre des psychoses gravidiques.

Remarque

La grossesse chez une femme ayant un trouble psychiatrique est potentiellement à risque. Une prise en charge conjointe par l'obstétricien et le psychiatre paraît indispensable. Elle débute au mieux dans la période préconceptionnelle afin d'adapter la thérapeutique et d'assurer une bonne évolution de la grossesse. L'évaluation des capacités maternelles de la femme avant l'accouchement permet de prévoir les éventuelles mesures sociales à prendre.

2. Physiologie de la grossesse

Les risques de la prise de médicaments psychotropes lors de la grossesse sont augmentés par les changements métaboliques, endocriniens, rénaux et cardiaques qui apparaissent pendant cette période.

La femme enceinte et le fœtus ne font qu'un ; le placenta n'est pas une barrière imperméable et la plupart des molécules le traversent [33] ; il faut donc connaître toutes les phases de la grossesse et les grandes périodes de risques pour réaliser une bonne analyse.

2.1 Différentes phases de grossesse et périodes de risque

L'influence du médicament varie selon la période de la grossesse à laquelle il est administré. Selon le stade du développement gestationnel, la prise de médicaments a des conséquences différentes, elle peut être susceptible de perturber la morphogenèse, d'arrêter le développement ou d'induire des malformations. [48]

Pour appréhender et connaître le risque de médicaments pendant la grossesse, il faut connaître les différentes étapes de la grossesse et la chronologie du développement intra-utérin.

Gamétogenèse

Appelée spermatogenèse chez l'homme et ovogenèse chez la femme, la gamétogenèse est un délicat processus aboutissant à la formation des gamètes. Toute gamétogenèse est système de multiplication et de différenciation cellulaire qui à partir de cellules souches, aboutit à la formation de gamètes.

Le risque d'altération des gamètes est mal connu. [67]

Segmentation et implantation de l'œuf

Après la fécondation, l'œuf parcourt la trompe en quatre jours pour arriver dans la cavité utérine. Il s'implante dans la muqueuse utérine vers le 6^{ème} ou le 7^{ème} jour.

Durant le trajet tubaire, l'œuf se segmente. A son arrivée dans la cavité utérine, c'est une morula constituée d'une petite sphère pleine de 16 cellules environ. Pendant cette période préimplantatoire qui s'étend jusqu'au 12^{ème} jour après la conception, l'embryon est le siège d'échanges pauvres avec la mère. On considère donc, au cours de cette période, que le retentissement des agents extérieurs est de conséquence très faible pour le produit de conception. [33] Cependant, « la loi de tout ou rien » (soit la mort embryonnaire avec avortement, soit absence d'effet et poursuite de la grossesse) n'a été réellement validée qu'en expérimentation animale avec les radiations ionisantes. [9, 34]

Organogenèse

Elle succède à l'implantation. Elle va chez l'être humain du 13^{ème} au 56^{ème} jour après la conception et se déroule selon un calendrier chronologique bien précis. [9] C'est au cours de cette période que les risques d'atteintes morphologiques sont les plus importants. Car la sensibilité à un agent tératogène y est maximale puisque les cellules sont en pleine phase de multiplication et donc beaucoup plus sensibles. En outre, tous les organes sont à un peu près mis en place, mais connaissent une phase de sensibilité maximale aux agents toxiques.

- 15^{ème} au 25^{ème} jour pour le cœur.
- 20^{ème} au 40^{ème} jour pour le SNC.
- 24^{ème} au 36^{ème} jour pour les membres.
- 24^{ème} au 40^{ème} jour pour les organes des sens.

En dehors de cette sensibilité de phase, la survenue d'une malformation dépend de plusieurs autres facteurs : nature de l'agent responsable, facilité d'accès de l'agent au niveau embryonnaire, durée d'exposition et posologie enfin, particularités génétiques de l'embryon. Cette période est d'autant plus dangereuse qu'elle correspond au début de la grossesse, date à laquelle une femme ne se sait pas toujours enceinte et pendant laquelle l'automédication est maximale du fait de divers malaises ressentis. [33]

Période fœtale de maturation

Elle commence à la fin du 2^{ème} mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La morphogenèse est pratiquement achevée et l'on assiste au cours de cette longue phase à des phénomènes de croissance, de maturation histologique et enzymatique des organes en place (SNC, organes génitaux, reins). [9, 11]

La distribution des médicaments dans le compartiment fœtal dépend des particularités de sa circulation : shunt partiel du foie, court-circuit de la circulation pulmonaire. Cette circulation privilégie le système nerveux central qui est donc vite exposé et mal protégé contre les agressions médicamenteuses tout au long de la vie intra-utérine. Au cours de cette phase de développement, les interactions avec la maturation fœtale se traduisent par des troubles souvent plus difficiles à déceler à la naissance, mais dont les conséquences peuvent parfois être handicapantes pour l'enfant. La mise en évidence des troubles est souvent tardive par rapport à la naissance, allant de quelques mois pour le développement psychomoteur, à plusieurs années pour les effets carcinogènes transplacentaires. [11, 33, 34]

Période néonatale

Théoriquement, elle correspond à la fin du mois de grossesse, mais pratiquement elle peut débuter dès la fin du 6^{ème} mois, date à laquelle le fœtus bien qu'immature est viable. C'est la phase d'adaptation à la vie extra-utérine ou autonomisation. Le nouveau-né n'a plus l'aide de sa mère pour assurer le catabolisme des substances toxiques médicamenteuses ou autres. Or son foie et ses reins sont immatures, surtout s'il est prématuré, ce qui va être à l'origine d'une accumulation du médicament ou de ses métabolites avec un effet toxique potentiel. [11, 33]

2.2 Modifications pharmacocinétiques au cours de la grossesse

Les modifications des fonctions physiologiques qui se produisent tout au long de la grossesse vont s'accompagner de changements dans le métabolisme et la pharmacocinétique des médicaments. [7] En effet l'activité des médicaments est étroitement liée à leur cinétique ; or cette dernière présente de nombreuses particularités au cours de la grossesse où l'on assiste à la mise en place d'une unité foeto-maternelle qui va se modifier jusqu'à l'accouchement. Cette unité résulte de la complexité des relations mère/placenta/fœtus ; chacun de ces trois «éléments» joue un rôle important dans le devenir des médicaments. [20, 37]

2.2.1. Chez la mère

En pratique, la résorption et le métabolisme sont peu modifiés, alors qu'il existe des variations importantes de la distribution et de l'excrétion en fin de grossesse. [7, 37]

➤ **Résorption**

La résorption gastro-intestinale des médicaments est retardée en raison de la diminution de la motilité du tractus digestif qui est due à une augmentation de la sécrétion de progestérone. [70]

Le temps d'évacuation gastrique et le temps de transit intestinal peuvent augmentés de 30-50%, ce qui aura pour conséquence de retarder la résorption des médicaments et aussi de modifier la quantité résorbée. La diminution de l'acidité gastrique particulièrement au cours du 1^{er} et du second trimestre de la grossesse provoque notamment une hausse de l'ionisation des médicaments acides et bases faibles, ce qui génère une moindre résorption gastrique des médicaments.

Le flux sanguin gastro-intestinal peut théoriquement être augmenté en conséquence de l'élévation du débit cardiaque en début de grossesse. Ce facteur tendrait à accélérer la résorption gastro-intestinale des médicaments très liposolubles à diffusion rapide à travers la paroi intestinale.

En ce qui concerne la résorption pulmonaire, la grossesse s'accompagne d'hyperventilation. Les agents inhalés traversent rapidement la barrière alvéolaire.

Enfin, la résorption par voie intramusculaire dépend des flux régionaux et de la perfusion des tissus périphériques qui sont accélérés au cours de la grossesse en raison d'une vasodilatation locale.

➤ **Distribution du médicament**

Le volume sanguin et les compartiments liquidiens subissent de nombreuses variations au cours de la grossesse. La distribution est augmentée alliant majoration du volume plasmatique de 50% vers la 30^{ème} - 34^{ème} semaine

d'aménorrhée et inflation du secteur extracellulaire au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre. Ceci entraîne une élévation du volume de distribution potentiel des drogues, pouvant entraîner une diminution des concentrations plasmatiques.

Cependant, il existe une diminution des protéines plasmatiques à l'approche du terme ; diminution pouvant augmenter la fraction libre du médicament, donc son activité, voire sa toxicité. [37]

Parallèlement à l'augmentation du volume plasmatique, le volume des globules rouges ne s'élève que de 18%, si bien qu'il existe une dilution des globules rouges et une diminution relative de la concentration en hémoglobine.

L'eau totale du corps est largement augmentée. Cette augmentation correspond aux produits de conception (fœtus, placenta, liquide amniotique), aux annexes maternelles (utérus et glandes mammaires) et à l'œdème des tissus de l'organisme maternel. Au terme d'une grossesse primipare normale, l'augmentation de l'eau totale du corps atteint presque 8 litres dont 36% sont dans les espaces extracellulaires (sang et espaces interstitiels) et 64% dans l'espace intracellulaire. Cette expansion des espaces liquidiens modifie la distribution des médicaments, en particulier des médicaments hydrosolubles qui se répartissent dans les liquides extravasculaires. [70]

Les graisses du corps s'accumulent principalement sous forme de dépôts sous-cutanés au cours d'une première grossesse normale. Cette accumulation qui a lieu surtout dans les deux premiers trimestres de la grossesse, explique l'augmentation du volume de distribution de certaines substances très liposolubles.

Le débit cardiaque augmente d'environ 1,5 l/min en début grossesse; cette augmentation est due à plusieurs facteurs, qui sont d'une part l'augmentation de la force de contraction et d'autre part l'élévation de fréquence cardiaque, qui

génèrent alors un accroissement de la fraction d'éjection systolique. Le débit cardiaque reste à ce niveau pendant toute la grossesse jusqu'au moment du travail où il connaît une augmentation importante et qui devient maximale lors de la délivrance.

Les mécanismes qui contrôlent les modifications du flux sanguin régional sont complexes, cependant l'influence vasodilatatrice est prédominante ; ainsi lorsqu'une femme non enceinte répond à une situation de stress par une vasoconstriction périphérique, la femme enceinte même en début de grossesse répond par une vasodilatation. Le retour à une réaction vasoconstrictrice se fait graduellement et tardivement au cours de grossesse. La chute de la pression artérielle diastolique est plus importante que la systolique, elle atteint un minimum en milieu de grossesse avant de revenir à terme, à la valeur normale.

La pression veineuse dans les membres inférieurs s'élève progressivement au cours de la grossesse en raison de la compression de l'utérus s'exerçant sur les veines pelviennes. [70]

➤ **Métabolisme**

Le métabolisme hépatique joue un rôle majeur dans l'élimination de beaucoup de médicaments. Il dépend de la liaison aux protéines plasmatiques, de la clairance hépatique intrinsèque et du débit sanguin hépatique. [70] Lors de la grossesse, il y a diminution de la capacité d'excrétion de l'hépatocyte avec risque important de choléstase, stimulation de certaines synthèses protéiques et inhibition de certains catabolismes. La diminution de la liaison aux protéines plasmatiques entraîne une augmentation de la forme libre. Tous ces phénomènes provoquent des modifications de la biotransformation. [37] Au niveau hépatique, on connaît peu d'élément concernant les changements qui surviennent pendant la grossesse. Les dimensions du foie ne sont pas modifiées, ni le débit sanguin hépatique.

La progestérone est susceptible d'activer des enzymes de dégradation (cytochrome P450) et donc d'accélérer le métabolisme de certains médicaments. A l'inverse, les oxydases semblent être inhibées de façon compétitive ; les oestrogènes seraient impliqués dans cette action. Le métabolisme des médicaments pendant la grossesse fait donc l'objet de changements continus, dépendant du stade de celle-ci et de l'équilibre hormonal. Cependant, les modifications observées paraissent quantitativement mineures par comparaison avec celles des autres paramètres pharmacocinétiques. Toutefois, elles pourraient être qualitativement importantes et conduire à la production de métabolites plus actifs et toxiques. [70]

➤ Excrétion rénale

L'élimination rénale est accrue. L'augmentation du flux rénal est due à une élévation très précoce du débit sanguin rénal, dès la 15^{ème} semaine de grossesse, débit qui double à la 26^{ème} semaine (passant de 480ml à 890 ml/min). La filtration glomérulaire passe de 100 ml à 170 ml/min en début de grossesse et continue d'augmenter jusqu'au terme. Cette hausse de la filtration glomérulaire ne s'accompagne pas de variation de la résorption tubulaire. La clairance à la créatinine s'élève de 50% mais reste constante au cours du travail spontané. L'élimination des médicaments empruntant principalement la voie rénale, doit donc augmenter pendant la grossesse condition que la résorption tubulaire reste inchangée. [70]

2.2.2. Au niveau placentaire

La définition du placenta comme un filtre qui protège le développement de l'organisme des agents nocifs dans le sang maternel n'est plus d'actualité. Le transfert des médicaments psychotropes à travers le placenta a été trouvé comme étant rapide et les concentrations des métabolites dans le fœtus peuvent même être plus importantes que dans l'organisme maternel. [36] Aussi, l'immaturité de

la barrière sang cerveau peut mener à des concentrations plus importantes des médicaments dans le SNC du fœtus.

Anatomiquement, le placenta correspond à une extension du lit capillaire fœtal, couvert par une couche syncytio-trophoblastique constituant les villosités. Leur très large surface (supérieure à 10 m² à terme) assure contact direct avec le sang maternel répandu dans l'espace inter-villeux.

Toute substance passant de la mère au fœtus et inversement doit donc traverser la couche syncytio-trophoblastique avant d'atteindre les capillaires fœtaux. [70]

A partir de la 12^{ème} semaine, le placenta est fonctionnel. Il pourvoit aux échanges mère/fœtus: respiration, nutrition, élimination des déchets et protection sélective du fœtus vis-à-vis des toxiques et des bactéries. Il a aussi des fonctions métaboliques et il assure les sécrétions indispensables au maintien de la gestation.

Le transfert des médicaments de la mère au fœtus s'effectue à travers le placenta selon quatre modes : diffusion passive, transfert actif, pinocytose et passage à travers les pores membranaires. Ce transfert se fait comme au travers des autres membranes physiologiques. Il est proportionnel à la concentration du produit considéré dans le sang maternel et suit la loi de Fick. [34]

La diffusion est le mode de passage le plus développé. Tous les médicaments usuels peuvent passer par diffusion passive. [34] En règle générale, une molécule non ionisée, hautement soluble dans les lipides, traverse le placenta plus rapidement que la molécule ionisée peu liposoluble. [70] Par diffusion, passent également les gaz et les petites molécules. [34, 58]

Plusieurs facteurs influencent le transfert placentaire des médicaments :
[70]

➤ **L'âge gestationnel**

La croissance du placenta est initialement rapide, se ralentit ensuite de telle sorte qu'à partir de la 17^{ème} semaine le poids du fœtus excède celui du placenta.

A terme, le placenta ne correspond plus qu'à 14% du poids de fœtus. Les villosités placentaires deviennent minces, les capillaires plus larges et la couche trophoblastique plus fine. Ceci se traduirait par une facilitation parallèle du passage des médicaments ou toxiques. [22]

Enfin, la perméabilité au sodium augmente régulièrement au cours de la gestation pour passer par un maximum au 8^{ème} mois.

➤ **La liaison aux protéines plasmatiques**

Seule, la forme non liée aux protéines plasmatiques peut traverser la membrane placentaire et s'équilibrer de part et d'autre de celle-ci. L'intensité de la liaison aux protéines plasmatiques peut donc influencer sur la vitesse avec laquelle l'équilibre s'établit à travers le placenta. Pour les molécules de haut poids moléculaire et/ou peu liposolubles dont la vitesse de diffusion à travers le placenta est lente, la vitesse de transfert peut être ralentie par une forte liaison aux protéines plasmatiques. Pour les molécules très liposolubles, la vitesse de transfert n'est pas influencée par la liaison aux protéines plasmatiques car la dissociation du complexe médicament-protéines est presque instantanée et ne constitue donc pas une étape limitante. [70]

➤ **Les débits sanguins maternels et fœtaux**

Le débit sanguin qui parcourt l'espace inter-villeux du placenta maternel est d'environ 400 à 600 ml/min. Le débit sanguin circulant à terme dans les capillaires fœtaux est d'environ 300 ml/min, soit la moitié du débit sanguin placentaire maternel. Ainsi le transfert des substances hautement diffusibles, liposolubles et peu ionisées, limité par l'importance du flux sanguin est directement proportionnel à la perfusion du tissu placentaire. Par contre, la vitesse de transfert des médicaments à diffusion lente, de haut poids moléculaire et peu liposolubles est indépendante du flux sanguin placentaire.

➤ **La biotransformation des médicaments au niveau placentaire**

Le placenta paraît disposé de tous les systèmes enzymatiques assurant le métabolisme des médicaments : oxydation, réduction, hydrolyse et conjugaison. Cependant, seules certaines formes de cytochrome P450 existent dans le placenta humain et seule parmi les réactions d'oxydation existe celle qui assure l'hydroxydation des carbures polycycliques de type benzopyrène. Des systèmes de réduction ont été identifiés dans les homogénats placentaires permettant la réduction des dérivés azoïques et des groupements nitrés.

Comparé au foie, le rôle du placenta comme site de transformation des médicaments en métabolites actifs et toxiques (tératogènes, mutagènes ou carcinogènes) ou inversement détoxifier les principes actifs qui deviennent ainsi moins accessibles pour le fœtus.

Enfin, en réduisant le gradient de concentration pour les médicaments entre la mère et le fœtus, le métabolisme placentaire peut réduire la vitesse de transfert des médicaments. [70]

2.2.3. Pharmacocinétique fœtale

Connaître l'importance et la durée de l'exposition du fœtus au médicament et à ses métabolites est importante pour évaluer leurs efficacités et leurs nocivités.

L'exposition du fœtus au médicament dépend d'un ensemble de facteurs, dont la vitesse de résorption et d'élimination du produit par la mère, les vitesses de transfert bidirectionnel du médicament à travers le placenta (materno-fœtale et fœto-maternelle), la distribution du médicament chez la mère et le fœtus, enfin la vitesse d'élimination du médicament par le placenta et le fœtus. [70]

La pharmacocinétique des médicaments chez le fœtus est particulière. Le taux de médicaments fixé aux protéines plasmatiques est plus faible chez le fœtus que chez l'enfant ou l'adulte. Cette différence est explicable par le taux plus faible de protéines plasmatiques fœtales, la présence de protéines qualitativement différentes et d'affinité inférieure à celle trouvée chez l'adulte. [28, 70]

Du fait de cette augmentation de toxicité, il faudra diminuer les posologies.

La distribution des médicaments dans le compartiment fœtal dépend étroitement des particularités de sa circulation. Shunt partiel du foie, court-circuit de la circulation pulmonaire. Cette circulation privilégie entre autres le SNC. Compte tenu du degré d'immaturité de la barrière hémato-encéphalique, on est en droit de penser que cet appareil est relativement vite exposé et mal protégé contre les agressions médicamenteuses tout au long de la vie intra-utérine, période clé de son développement et de sa maturation. [9]

Le fœtus a des capacités métaboliques réduites, ce qui l'expose au risque d'accumulation de métabolites toxiques. Ce risque est d'autant plus grand que l'exposition est prolongée et proche du terme. [14]

Pour les réactions d'oxydation, la présence du cytochrome P450 est prouvée ; l'intensité des capacités d'oxydation est cependant réduite (50% par rapport à l'adulte). Pour la réduction et l'hydrolyse, les tissus fœtaux, en particulier le foie et les surrénales montrent une capacité de réduction notable. Les capacités d'hydrolyse ont été peu étudiées, mais sont admises.

La glucoroconjugaison est inexistante ou très faible chez le fœtus, la méthylation est possible (à la 3^{ème} semaine de grossesse) mais réduite ; la sulfoconjugaison est variable. La formation d'époxydes est nettement supérieure chez le fœtus par rapport à l'adulte ou l'animal ; elle est possible dès la 3^{ème} semaine de grossesse. Ces époxydes seraient impliqués dans la tératogénicité de la phénytoïne, de la thalidomide et de la benzopyrine.

Le retour des substances au placenta s'effectue par les deux artères ombilicales. Dès que le taux sérique de médicaments diminue chez la mère, le gradient de concentration s'inverse et le médicament fait retour dans le compartiment maternel, sauf si un métabolite polaire a été formé dans le compartiment fœtal. Dans ce cas, le passage est très faible, voire impossible et le risque d'accumulation est élevé. [78]

L'élimination des médicaments est pratiquement totalement dépendante de la mère. Pendant la vie intra-utérine, l'organisme maternel est l'épurateur du fœtus. Le foie et le rein maternels s'ils sont indemnes de pathologies, éliminent les médicaments et leurs métabolites.

La demi-vie plasmatique d'élimination des médicaments est en général beaucoup plus longue chez le nouveau-né que chez l'adulte ou l'enfant.

3. Effets des médicaments psychotropes sur le fœtus

Les risques des médicaments sur le fœtus dépendent de plusieurs facteurs : le terrain génétique et maternel, la nature et la dose médicamenteuse, la chronologie des prises, mais surtout le stade de grossesse où les médicaments seront pris. En première approche sont connus les risques tératogènes, donnant la plupart du temps des atteintes morphologiques visibles à la naissance ou détectées dans les premières années de vie. Mais d'autres effets existent et doivent être pris en considération : ce sont les risques comportementaux détectés à long terme.

3.1 Historique des études de tératogénicité des médicaments psychotropes

Au sens strict, la tératologie « la science des monstres », traite de l'apparition des malformations morphologiques, l'exemple le plus frappant de tératogénèse médicamenteuse demeure la thalidomide. Cependant, le terrain d'études s'étant progressivement affiné, le terme de tératologie s'est maintenant élargi afin de désigner l'étude des anomalies du développement sous toutes leurs formes, en partant d'altérations morphologiques pour aller aux troubles fonctionnels dus à des perturbations des processus de différenciation et de maturation pendant la vie intra-utérine. [13, 22]

En effet, l'histoire de la thalidomide est particulièrement intéressante. Cette molécule a été introduite en thérapeutique à la fin des années cinquante. Elle présentait des propriétés anxiolytiques sans entraîner de somnolence diurne. Sa tolérance était considérée comme excellente. L'anxiété de la femme enceinte fut rapidement une indication de choix pour ce médicament. [28]

Entre 1958 et 1960, les accoucheurs et les pédiatres commençaient à s'inquiéter de l'augmentation brusque, inexpliquée et considérable de nouveau-nés porteurs de malformations graves ; le tableau comportait :

- ✓ Des malformations graves des extrémités: disparition ou réduction considérable des os longs, disparition de la cuisse et de l'avant bras et du bras (phocomélie).
- ✓ Des malformations de la tête : anomalies de l'oreille, microphthalmie.
- ✓ Des malformations viscérales : cœur, gros vaisseau, duodénum, voies biliaires, et malformations de l'appareil urinaire.

En dépit de la gravité de ce tableau, les enfants étaient viables, ce qui ajoutait au problème strictement médical, les incidences affectives et sociales que l'on peut imaginer.

L'observation de ces malformations avait permis d'éliminer une cause génétique et de s'orienter vers une origine externe. Les résultats épidémiologiques montraient une augmentation des naissances d'enfants phocomèles dans les pays utilisant la thalidomide et non dans les autres.

Après une longue enquête, LENZ démontrait que toutes les mères qui avaient mis au monde un enfant phocomèle avaient absorbé de la thalidomide. Le taux de phocomélie revenait à la normale après retrait du médicament.

La thalidomide fut dénoncée comme l'agent causal d'autres malformations (faciales, paralysie des nerfs crâniens, malformations des membres inférieures, sténose ano-rectale...), chacune d'entre elles correspondait à une période critique d'exposition au médicament.

Des études supplémentaires mirent en évidence le métabolisme particulier de la thalidomide par le fœtus. En effet la bonne tolérance pour la thalidomide

observée chez l'adulte contrastant avec sa nocivité pour l'embryon, suggère le rôle des métabolites de la molécule dans le déterminisme de ses effets tératogènes. L'absence d'effet tératogène chez le rat pourrait s'expliquer par une pharmacocinétique différente du produit dans cette espèce.

Ainsi l'expérience malheureuse de la thalidomide révélait un problème ignoré jusque là : le risque tératogène engendré par un agent exogène. Elle permit d'établir les lois de la tératogenèse et de mettre en place des protocoles d'étude destinés à protéger la femme d'un tel risque.

Le problème semblait bien connu et maîtrisé, quand dix années plutard, on démontrait qu'un agent exogène, le diéthylstilbestrol (D.E.S), induisait des troubles très tardifs: adénoses vaginales et cancers à cellules claires du vagin chez la fille exposée in utero, survenant 17 à 20 ans après la naissance. [28]

Actuellement on va plus loin puisqu'en plus des troubles morphologiques et physiologiques observés, on pense que des troubles du comportement peuvent se manifester à l'adolescence ou plutard, chez la descendance de mères ayant pris des médicaments pendant la grossesse et notamment des psychotropes.

3.2 Différents risques encourus

3.2.1. Risques malformatifs

Ce sont des effets massifs, générateurs de malformations détectables la plupart du temps à la naissance. [81]

Pour apprécier l'augmentation d'incidence d'une malformation que l'on suppose être la conséquence d'une agression xénobiotique en cours de grossesse, il faut essayer en premier lieu de se baser sur la fréquence des malformations dans la population générale. En fait, cette fréquence est très difficile à apprécier avec exactitude et cela s'explique au moins pour deux raisons :

- L'imprécision des limites de la notion de malformation,
- La difficulté du diagnostic précoce de nombreuses anomalies viscérales.

Néanmoins, globalement, il semble qu'environ 2 à 4% des enfants naissent porteurs d'une malformation (malformations mineures et majeures confondues). Dans 65 à 70% des cas, on ignore leur cause. L'étiologie médicamenteuse ou toxique ne représenterait que 4 à 5% des cas. Cette dernière estimation faite par WILSON en 1977 ne fait pas apparaître la notion de gravité de ces atteintes et surestime vraisemblablement le risque médicamenteux réel. Néanmoins, l'étiologie médicamenteuse existe malheureusement, mais dans une faible proportion. [9, 10, 48, 79]

Pour estimer le risque tératogène malformatif de la prise d'un médicament durant la grossesse, il faut tenir compte des points suivants : [81]

Moment de l'administration du médicament : les conséquences possibles de la prise d'un médicament dépendent du stade de développement de l'embryon. Le risque associé à un médicament à effet spécifique est également délimité dans le temps.

Perméabilité placentaire : à l'exception de grosses molécules comme l'héparine, tous les médicaments traversent le placenta. Ce passage étant conditionné par leurs propriétés physico-chimiques (poids moléculaire, degré d'ionisation). La perméabilité du placenta aux substances médicamenteuses est cependant plus élevée que ne peut le laisser croire la notion de « barrière placentaire »

Tératogénicité de la molécule concernée : pour des produits connus et souvent utilisés, il existe des estimations statistiques du risque. De nombreux médicaments n'ont aucun effet tératogène démontrable.

Il est difficile d'établir la preuve de la tératogénicité d'un médicament.

Les données résultant d'études animales peuvent être alarmantes ou rassurantes. Ce n'est pas parce qu'un médicament produit certains effets chez les animaux qu'il produit les mêmes effets chez l'homme. [36] Il faut en effet tenir compte des différences physiologiques et génétiques potentielles entre les animaux de laboratoire et l'homme, de la difficulté du choix des doses étudiées, de la période de grossesse et des conditions environnantes.

Quant aux études cliniques humaines, elles sont rendues délicates pour des raisons d'éthique. De plus, la plupart des travaux sont gênés par de nombreuses difficultés dans la détermination des risques. Le nombre limité d'échantillons, l'utilisation de médicaments concomitants et le manque de considération d'autres facteurs comme l'âge, la gravidité, l'âge gestationnel et le poids de naissance ; tous ces éléments rendent les résultats parfois difficiles à interpréter. [36] Aussi, comme les études animales et humaines ne sont pas toujours concluantes, la tentation est grande de renoncer à prédire le risque médicamenteux et prôner l'abstention thérapeutique au cours de la grossesse. [77]

Enfin il existe de nombreux facteurs qui rendent difficile l'imputabilité d'un médicament à un risque donné. Le médicament peut être donné pour traiter une maladie qui peut elle-même générer des malformations ; il peut également être utilisé avec d'autres médicaments, qui eux, causent des malformations.

3.2.2. Effets tératogènes comportementaux

Il s'agit de perturbations psychomotrices, cognitives ou émotionnelles. [81] Depuis plusieurs années, il est devenu clair que les observations morphologiques sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène ; il faut des indicateurs biochimiques du comportement et des indicateurs physiologiques.

Ces anomalies comportementales sont moins spectaculaires que les malformations visibles ou détectables, car elles respectent la forme. Mais sont plus inquiétantes, car latentes et toujours compatibles avec la vie. Elles peuvent ne se manifester que bien après la naissance.

Le début de la tératologie comportementale (Behaviour teratology) remonte aux années soixante par Werboff et al. (1961-1963). Depuis, les recherches sont devenues de plus en plus nombreuses. Cependant, elles sont restées difficiles à interpréter. Elles doivent déterminer si les changements du comportement sont accompagnés d'une altération de la croissance du physique, des réflexes et/ou de changements pathologiques. [36]

Les effets comportementaux peuvent apparaître à doses inférieures à celles qui donnent des effets morphologiques, ou survenir quand l'exposition apparaît après l'organogenèse. Elles peuvent être très subtiles et se manifester très tard, ce qui en rend la détection difficile. En effet, il est actuellement établi par l'expérimentation animale que des atteintes précoces du SNC ne peuvent avoir de traduction clinique que très tardivement, à la puberté ou à l'âge adulte.

Malheureusement, les études disponibles chez l'homme portent sur des périodes d'évaluation relativement brèves, n'excédant pas en général, les premières années de vie.

3.2.3. Risques toxiques

Les médicaments administrés près du terme peuvent se concentrer dans l'organisme fœtal. Après la naissance, quand le nouveau-né ne dispose ni de l'équipement enzymatique ni de la capacité d'excrétion placentaire et possède des fonctions d'épuration immatures ne permettant pas l'élimination des médicaments ainsi que leur métabolites accumulés pendant la vie fœtale, des effets toxiques se manifestent et peuvent être prolongés. [37]

Ces effets peuvent se manifester sous forme d'intoxication ou de sevrage et sont prédominants pour certains groupes de médicaments.

4. Prescription des médicaments psychotropes chez la femme enceinte

Le suivi d'une patiente présentant une pathologie psychiatrique lors de la grossesse, pose de nombreux problèmes en terme thérapeutique. En effet, il existe une réelle lacune des études épidémiologiques chez l'homme sur les effets des médicaments pris pendant la grossesse en regard de celles effectuées chez l'animal et ce pour des raisons d'éthiques évidentes. Mis à part quelques produits (lithium, acide valproïque, carbamazépine), il n'existe pas à ce jour de données permettant d'évoquer une augmentation du risque malformatif par rapport à la population générale ; concernant le risque fœtale et néonatal, les données animales sont complexes à analyser et les données chez l'homme ne sont que parcellaires. Ce manque de données et la difficulté d'interprétation des données plaident pour une attitude de prudence. La tendance en matière des prescriptions chez les psychiatres privilégie les anciennes molécules de la classe thérapeutique et pour lesquelles il existe un recul. Malheureusement, tous ces principes sont difficilement applicables dans le domaine de la psychiatrie surtout quand les pathologies sont sévères et donc les femmes ont besoin de traitements complexes.

Face à une femme enceinte présentant des troubles psychiatriques, le médecin traitant est souvent en position difficile pour concilier entre la nécessité de traiter la pathologie et le besoin de limiter voir d'éviter les risques de cette prescription pour l'enfant rendant nécessaire un arbitrage en fonction des données cliniques de ce contexte. En effet, en cas d'états névrotiques mineurs, de crises d'anxiété de la grossesse, le traitement médicamenteux ne s'avère pas nécessaire. Un soutien psychothérapique peut générer des effets d'amélioration

chez la patiente. Le problème revêt plus d'acuité en présence de situations pathologiques critiques à savoir une bouffée délirante, une schizophrénie en phase aiguë, un état mélancolique ou toute affection dont le risque auto ou hétéro agressif peut mettre en péril la vie de la mère et/ou de l'enfant.

Dans la plupart des cas, l'inquiétude est largement majorée par rapport au risque réel, il n'en demeure pas moins que le problème se positionne autour :

De l'importance de l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse (que ce soit par prescription médicale et surtout par automédication). En dépit des inquiétudes que le médicament suscite pendant cette période, on constate paradoxalement une prise médicamenteuse non négligeable. Une étude française menée par L'INSERM en 1979, rapporte d'une part que 50% des femmes prendraient au moins un médicament au cours du premier trimestre de leurs grossesses et d'autre part que 30% des médicaments consommés le sont par automédication.

D'une difficulté à la bonne circulation de l'information au sein du corps médical et de la population concernée avec risque de mauvaise interprétation des données. [10]

4.1 Règles générales de prescription

L'utilisation rationnelle des médicaments nécessite toujours une évaluation du rapport bénéfice/risque. Devant une femme enceinte cette évaluation revêt une importance capitale. La thérapeutique idéale serait celle qui permettrait le traitement de la pathologie maternelle en cause sans aucun risque pour le produit de la conception.

Devant une femme enceinte, le médecin doit : [69]

S'assurer de la nécessité du traitement : on peut éviter la prescription dans des situations bénignes, mais certaines pathologies peuvent affecter le fœtus et la mère. Dans ce cas une thérapeutique s'impose. Celle-ci doit être idéalement sans conséquence pour le fœtus.

Préciser le stade de la grossesse : le produit de la conception a une sensibilité variable vis-à-vis du médicament selon les différentes périodes de la grossesse :

Avant la nidation : le médicament va agir selon la loi du tout ou rien, donc toute crainte de malformation est non justifiée.

Le premier trimestre : c'est la période où s'effectue l'organogenèse. Le risque de malformation est présent. Il est maximal entre la 3^{ème} et la 11^{ème} semaine de gestation. La prescription du médicament durant cette période doit être exceptionnelle.

Le deuxième et le troisième trimestre : sont essentiellement des phases de maturation des organes, ce qui explique le risque de foetotoxicité qui s'associe au risque tératogène du premier trimestre. Pendant cette période les médicaments peuvent altérer la croissance et le développement fonctionnel du fœtus.

La période périnatale : certains médicaments administrés peu avant le terme ou pendant le travail, peuvent entraîner des intoxications chez le nouveau-né qui ne possède plus les enzymes maternelles lui permettant d'inactiver ces molécules.

Quand la décision thérapeutique est prise ; préférer les médicaments largement utilisés pendant la grossesse aux nouveaux médicaments et aux médicaments non étudiés sur ce plan.

Le choix du psychotrope et des modalités de son administration doit être mûrement réfléchi.

Trois groupes de médicaments s'individualisent :

- Les médicaments pour lesquels des études rigoureuses chez la femme enceinte n'ont pas montré de risque malformatif pour le fœtus au cours du premier trimestre, ni de risque au cours des deux derniers trimestres. Ces médicaments peuvent être prescrits sans grand danger.

- Les médicaments pour lesquels des études animales et humaines et/ou des déclarations de cas de tératogénicité ont montré des anomalies fœtales. Pour ce type de médicaments le risque dépasse le bénéfice. Ils ne doivent donc jamais être prescrits.

- Entre ces deux cas extrêmes, existent des médicaments pour lesquels la décision thérapeutique doit être prise en fonction du cas à traiter. Ce sont les médicaments qui ont un potentiel de tératogénicité et/ou de toxicité (études animales et/ou humaines rapportées) mais qui sont indispensables pour le traitement de certaines maladies.

Au total, la prescription des psychotropes chez la femme enceinte, ne doit se faire qu'en cas de nécessité absolue ; en respectant certaines modalités d'utilisation telles que :

Eviter toutes les situations qui créent un fort gradient de concentration de part et d'autre du placenta : l'administration intraveineuse en particulier, les

fortes posologies et la multiplicité des prises contribuent à la création de cette situation ;

Eviter toute médication pendant la grossesse, particulièrement lors du premier mois de la grossesse. En cas de nécessité absolue, préférer les médicaments les plus anciens.

4.2 Différentes situations pratiques (Tab I)

Schématiquement, en pratique courante, trois types de situation se présentent : [9, 10, 79]

- Démarche prospective
- Démarche préventive
- Démarche rétrospective

4.2.1. Démarche prospective

Une femme enceinte (ne le sachant pas le plus souvent) a pris des médicaments. Cette situation est de loin la plus fréquente. Le plus souvent, il s'agit de prises médicamenteuses au cours de l'organogenèse, avant la découverte de l'état de grossesse.

- Il est nécessaire de souligner d'emblée que très peu de médicaments justifient à ce jour une inquiétude réelle et à fortiori une interruption de grossesse. Chaque cas mérite d'être étudié dans sa totalité. En effet, outre que l'exposition elle-même, d'autres paramètres tels que la nature de la pathologie et ses impératifs thérapeutiques, les antécédents personnels (médicaux, chirurgicaux et obstétricaux) de la future mère, ainsi que l'enquête génétique des deux parents rentrent en ligne de compte dans l'appréciation du risque.

Cette approche au cas par cas semble mieux correspondre aux problèmes posés, que l'approche strictement médicamenteuse sans considération clinique.

Dans certains cas, le diagnostic anténatal peut intervenir dans l'évaluation du risque et mérite de faire partie du raisonnement global : échocardiographie fœtale avec le lithium, échographie du tube neural avec l'acide valproïque.

- Si la grossesse est poursuivie et qu'un traitement est indispensable, le choix sera fixé sur les thérapeutiques les mieux connues en cours de grossesse :

Pendant l'organogenèse, les critères de choix reposent essentiellement sur les résultats des études épidémiologiques humaines : on choisira le psychotrope ayant posé le moins de problème sur le plus grand nombre de patientes. Néanmoins, l'expérience prouve que la littérature est relativement pauvre. Et que les études épidémiologiques n'ont pas concerné tous les médicaments étudiés chez l'animal et dépourvus d'effets nocifs sur les espèces concernés.

Au-delà de l'organogenèse, les études contrôlées concernant le risque fœtal et le retentissement à distance des traitements chroniques en fin de grossesse manquent. Les choix thérapeutiques en fin de grossesse reposeront donc surtout sur l'analyse des paramètres pharmacologiques des médicaments issus d'observations isolées publiées dans la littérature ainsi que des données expérimentales.

Les posologies maternelles sont susceptibles d'être modifiées au cours de la grossesse ; elles seront adaptées soit en fonction des contrôles de concentrations plasmatiques, soit en fonction de l'efficacité clinique.

Le choix d'un traitement maternel tiendra compte également des paramètres fœtaux (augmentation des demi-vies d'élimination, accumulation

possible de métabolites actifs), tout en conservant un intérêt thérapeutique pour la mère.

Un dernier point capital, consiste à informer la mère des risques médicamenteux : pour certaines patientes, il s'agira de les convaincre de prendre leurs traitements au long cours alors qu'elles ont facilement tendance à arrêter d'elles-mêmes aux dépend de leur santé, avec des conséquences parfois non négligeables pour le fœtus ; pour d'autres, il s'agira de restreindre une automédication outrancière souvent mal appropriée.

4.2.2. Démarche préventive

Une femme est traitée au long cours et désire une grossesse. La situation est plus confortable. L'intérêt d'un conseil préconceptionnel est manifeste, en particulier pour les femmes souffrant de pathologies chroniques.

L'objectif sera de réévaluer globalement non seulement le traitement, mais aussi la pathologie dans le nouveau contexte de grossesse. Au cours de cette démarche, il s'agira de :

- Repréciser la réalité du diagnostic et la gravité de la maladie ;
- Envisager le risque de la grossesse sur la maladie ;
- Apprécier le risque de la pathologie sur la grossesse ;
- Réévaluer la nécessité d'un traitement et ses risques pour l'enfant.

A l'issue de cette révision globale, deux situations se présentent :

Soit le traitement n'est pas, ou plus, jugé utile ; il est intéressant de proposer une fenêtre thérapeutique sous surveillance avant la conception, afin de juger l'état de la patiente sans traitement, quitte à y revenir si besoin.

Soit un traitement est indispensable, auquel cas une période d'essai préconceptionnelle est souhaitable, avec la thérapeutique minimale efficace choisie parmi les solutions les moins nocives pour l'enfant.

4.2.3. Démarche rétrospective

Une femme donne naissance à un enfant malformé et/ou ayant une pathologie ; l'anamnèse obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse et l'on s'interroge sur le lien possible entre l'exposition et la malformation et/ou la pathologie.

Face à cette situation, chaque cas mérite d'être étudié avec précision :

- Sur le plan de l'exposition elle-même, date de prises, posologies, associations médicamenteuses...
- Sur le plan des antécédents : en cas de malformation, ce sont les données génétiques familiales qui sont surtout reprises ; en cas de pathologie autre, c'est l'anamnèse au déroulement de la grossesse et des circonstances de l'accouchement qui est importante à connaître pour le diagnostic différentiel.

La littérature est ensuite soigneusement étudiée afin d'essayer de retrouver trace d'observations similaires ou comparables.

✓ En pratique différentes situations sont possibles :

Tableau Ia : Démarche prospective

A. APRES LE DEBUT DU TRAITEMET	
Une femme enceinte (et ne sachant pas le plus souvent) a pris des médicaments	Ne pas s'affoler. Aucun psychotrope ne peut entraîner une décision d'interruption de grossesse. Connaître précisément le traitement et son motif.
Quels sont les risques pour l'enfant ?	Analyser les documents disponibles : pharmacologiques et embryologiques.
Quelle thérapeutique adopter si le traitement est indispensable ?	la décision est un acte médical Tenir compte du contexte : - Médical (y compris les habitudes : alcool, tabac...) - Gynéco obstétrical - Personnel (psychologique) - Antécédents (personnels, psychiatriques familiaux).

Tableau Ib : Démarche préventive

B. AVANT LE TRAITEMENT OU AVANT LA GROSSESSE	
Une femme est enceinte : En cas de nécessité de traitement, comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant?	Poser le problème de l'interaction possible de la pathologie et de la grossesse. Choisir le psychotrope le mieux connu au cours de la grossesse. Programmer les éléments de surveillance chez la mère et l'enfant. Assurer une bonne coordination des membres de l'équipe prenant en charge la parturiente.
Une femme est traitée au long cours et désire une grossesse. Comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant ?	Si une modification du traitement est nécessaire, la programmer avant le début de grossesse et s'assurer du bon contrôle thérapeutique de la maladie.

Tableau Ic : Démarche rétrospective

C. APRES LA NAISSANCE	
Une femme donne naissance à un enfant malformé et/ou ayant une pathologie ; l'anamnèse obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse. Quel est le lien possible entre l'exposition et la malformation et/ou la pathologie ?	Obtenir un compte rendu spécialisé de la malformation ou pathologie (déroulement de la grossesse, accouchement...). Rechercher une autre cause : génétique par ex. (arbre généalogique), consultation spécialisée... Communiquer ce cas à un système d'enregistrement.

En conclusion, outre les points spécifiques à chaque type de démarche, il est important de souligner que pour un bon déroulement de la grossesse, il est préférable qu'un seul interlocuteur transmette le message à la femme enceinte plutôt que de multiplier les sources d'information. Ceci justifie une bonne coordination entre les praticiens concernés.

5. Le pharmacien et les psychotropes chez la femme enceinte

Dans le cadre de la thérapeutique à suivre dans l'administration des psychotropes, les pharmaciens d'officine sont appelés à jouer le rôle qui est le leur en matière de conseil et de sensibilisation complémentaire de celui des

autres intervenants. [2] Les recommandations ci-après peuvent sous tendre leur intervention en la matière :

Eviter de porter le moindre jugement sur des prescriptions contenant des psychotropes chez la femme enceinte.

Eviter tout conseil pharmaceutique à base de ces produits et exiger systématiquement une ordonnance en bon et due forme pour toute demande chez la femme enceinte.

Repérer en collaboration active avec les médecins, les femmes enceintes consommatrices de benzodiazépines susceptibles d'être sevrées. Les sensibiliser, les encourager et les adresser au médecin afin qu'il leur fixe un programme de sevrage si nécessaire.

Mettre en place une fiche de gestion des psychotropes pour y consigner toutes les entrées (achats, échanges avec confrères). Cette fiche permet de sensibiliser le personnel officinal sur l'importance de ces produits et garantit en outre, une gestion rigoureuse de la balance des entrées et sorties de ces produits.

Assurer une bonne gestion des ordonnances lors de la dispensation, en apposant en plus de la date de délivrance, la quantité délivrée et la quantité restante ainsi que le tampon et le numéro d'inscription à l'ordonnance et éventuellement signer l'ordonnance et en garder une copie pour toute fin utile.

Il ne faut toujours délivrer que la quantité prescrite.

Stocker les médicaments psychotropes dans une armoire fermée à clef.

II. REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE SUR
LES PSYCHOTROPES
ET GROSSESSE

1. Présentation des psychotropes

Les psychotropes sont des médicaments qui ont la propriété de modifier le psychisme. [67, 76, 82]

Plusieurs classifications concernant ces médicaments ont été proposées. Une des premières est la plus connue, celle de J. Delay et P. Deniker (1957) qui divise les psychotropes en plusieurs classes :

- ✓ Les psycholeptiques dont l'effet général est la sédation des activités psychiques. Dans ce groupe on trouve :
 - Les nooleptiques qui agissent sur la vigilance : hypnotiques
 - Les thymoleptiques qui agissent sur l'humeur : neuroleptique et anxioléptiques
- ✓ Les psychoanaleptiques ou stimulants de l'humeur et de la vigilance. On y distingue :
 - Les noo-analeptiques ou stimulants de la vigilance : amphétamines
 - Les thymoanaleptiques ou stimulants de l'humeur : antidépresseurs
- ✓ Les psychodysleptiques ou perturbateurs de l'activité psychique : hallucinogènes, stupéfiants, substances enivrantes.
- ✓ Les psycho-isoleptiques ou stabilisateurs psychiques.
 - Les thymo-isoleptiques ou thymoregulateurs ou normothymiques : lithium

De façon plus restrictive, nous étudierons parmi les psychotropes, ceux utilisés pour traiter les pathologies psychiatriques (mentale) :

- Les anxiolytiques et hypnotiques,

- Les antidépresseurs,
- Les neuroleptiques,
- Les normo thymiques ou thymoregulateurs.

2. Anxiolytiques et hypnotiques

2.1 Généralités

2.1.1. Anxiolytiques

Les anxiolytiques sont des médicaments destinés à traiter les manifestations psychiques et somatiques de l'anxiété pathologique. Ils constituent des médicaments essentiellement symptomatiques.

Ils sont indiqués essentiellement dans :

- Les troubles anxieux : anxiété généralisée, attaques de panique et troubles de l'adaptation.
- Le sevrage alcoolique.
- Le syndrome douloureux chronique.
- Les syndromes extrapyramidaux iatrogènes.
- Les troubles paniques, l'anxiété phobique et les troubles obsessionnels compulsifs en association avec les antidépresseurs. [46]

Les anxiolytiques offrent une bonne biodisponibilité. Le métabolisme est hépatique et l'élimination s'effectue par voie urinaire. L'absorption est quasi totale ; seule la vitesse de résorption est variable :

Selon la formulation galénique (plus rapide avec les solutions buvables que les comprimés ou les gélules).

Selon la voie d'administration (plus rapide par voie veineuse que par voie sublinguale ou orale).

L'administration par voie intramusculaire ne présente pas d'avantages en terme de rapidité d'action et la biodisponibilité est mauvaise et irrégulière. [46]

Parmi les anxiolytiques on distingue :

- Les benzodiazépines
- Les anxiolytiques non benzodiazépiniques (carbammates, hydroxyzine, buspirone, etifoxine)
- Les autres classes thérapeutiques à composante anxiolytique.

2.1.1.1. Benzodiazépines (BZD)

⇒ *Caractères généraux*

Toutes les BZD possèdent à des degrés divers des propriétés pharmacologiques identiques : anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. [5, 71]

L'effet thérapeutique des BZD apparaît en relation avec leur action sur la médiation GABAergique. Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteur présent dans 30% des synapses du système nerveux central. Les BZD se fixent sur des récepteurs spécifiques couplés avec les récepteurs GABA (leur action serait double : d'une part, permettre et faciliter l'activité du GABA sur son propre récepteur ; d'autre part, modifier la perméabilité membranaire par l'intermédiaire d'un inophore au chlore lié au complexe récepteur GABA/ BZD). [5]

Administrées par voie orale, les BZD sont résorbées rapidement et en presque totalité. La vitesse de résorption varie d'un produit à l'autre, plus lente pour l'oxazepam ou le lorazepam, plus rapide pour le diazepam ou le clorazepate.

Les BZD sont transformées au niveau hépatique par deux mécanismes principaux : l'oxydation et la conjugaison. Les dérivés non conjugués sont plus ou moins actifs pharmacologiquement (certaines peuvent avoir une durée d'action supérieure à la molécule mère). D'autres produits (oxazepam, lorazepam) directement conjugués et ne donnant pas de métabolites actifs, sont préférés chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique. Les BZD ne sont que faiblement inductrices enzymatiques. Leur élimination se fait par voie rénale sous forme conjuguée. Le passage des BZD dans le SNC est rapide. En effet, ce sont des molécules très liposolubles, peu dissociées et de faible poids moléculaire. Il est habituel de classer les BZD en fonction de leur demi-vie d'élimination qui est longue pour le clorazepate dipotassique, intermédiaire pour l'alprazolam et courte pour le triazolam. En pratique clinique, il convient de tenir compte aussi de la durée d'action des métabolites actifs.

Chez la femme enceinte, la plupart des BZD traversent facilement la barrière hématoplacentaire, notamment les plus lipophiles. Ce passage est particulièrement important enfin de grossesse du fait des modifications locales de la circulation et du placenta. La durée totale d'exposition est très importante car les BZD ont souvent une demi-vie d'élimination longue et s'accumulent dans les compartiments maternels et fœtaux. C'est cette accumulation qui sera lors de la grossesse, responsable de l'apparition d'effets indésirables chez le fœtus. [78]

➤ *Quelques exemples de benzodiazépines relatifs à la grossesse*

Diazépam : C'est une BZD largement utilisée pendant la grossesse. Elle est la mieux connue. Elle franchit facilement la barrière placentaire. Elle est fixée par le fœtus dès le début de grossesse avec une plus grande pénétration placentaire en fin de grossesse. [53]

La demi-vie d'élimination est prolongée chez la femme enceinte comparée à la femme non enceinte (65h en moyenne contre 29h) : le volume de distribution est augmenté, mais la clairance d'élimination ne change pas (environ 30ml/min).

Le Diazépam et son métabolite, le nordazépam accumulés au niveau fœtal au cours d'un traitement prolongé, sont détectables à concentration cliniquement efficace dans le plasma de l'enfant jusqu'à 8 à 17 jours après la naissance.

Le Diazépam et le nordazépam passent dans le lait mais le rapport des concentrations dans le lait sur les concentrations plasmatiques maternelles est faible en raison de la forte liaison aux protéines plasmatiques du médicament et de son métabolite.

Oxazepam : C'est une BZD à courte demi-vie et sans métabolite actif. Son passage transplacentaire augmente au cours de la grossesse. Son élimination se fait sous forme de glycuconjugué. La demi-vie d'élimination chez le nouveau né, initialement 2 à 4 fois plus longue que chez la mère, se normalise très rapidement après la naissance. [70]

Lorazepam : BZD a demi-vie plus courte et qui n'a pas de métabolite actif par rapport au diazépam ; c'est une alternative à celui-ci. La dose de 2,5 mg

en intraveineuse n'a pas d'effet néonatal. La dose de 5 mg provoque une dépression psychomotrice maternelle et néonatale. [70]

Clorazepate dipotassique : Il a une diffusion placentaire plus lente en raison de son hydrosolubilité. Administré par voie intramusculaire chez la femme en fin de grossesse, à dose unique de 20 mg, il donne des concentrations plasmatiques maximales de nordiazepam (son métabolite principal) qui restent abaissées de moitié ; le volume de distribution s'élève de près de 2 fois et la demi-vie d'élimination est 3 fois plus longue chez la femme enceinte (180h) que chez la femme non enceinte (41h).

Conclusion

En fonction de la durée d'action et de la présence ou non d'un métabolite actif, de la durée d'administration, telle ou telle BZD aura des effets plus ou moins toxiques sur le fœtus et le nouveau-né.

2.1.1.2. Anxiolytiques non benzodiazépiniques

Carbamates : Le chef de file est le méprobamate. Ils peuvent être utilisés dans le traitement de l'anxiété. Ils possèdent des propriétés anxiolytiques, myorelaxantes et hypnotiques à fortes doses. Comme les BZD, leur mécanisme d'action se situerait au niveau du complexe GABAergique. Ils peuvent être à l'origine de phénomènes de dépendance (tolérance, accoutumance, dépendance et syndrome de sevrage). [5, 71]

Hydroxyzine : Dérivée de la pipérazine, elle a une action anxiolytique et sédatrice. C'est un antagoniste des récepteurs histaminiques H1, possédant aussi des propriétés anticholinergiques d'où le risque des effets secondaires atropiniques à forte dose. Elle est utilisée comme tranquillisant et hypnotique préférentiellement, chez l'enfant et le sujet âgé. Son catabolisme est hépatique, son élimination est urinaire et sa demi-vie est de 6 à 8h.

Azapirones : La buspirone est un anxiolytique d'efficacité comparable à celle des benzodiazépines, dénué d'effet sédatif, myorelaxant et anticonvulsivant, n'induisant pas de phénomènes de dépendance ni d'altération des fonctions cognitives. Elle agit sur la médiation sérotoninergique (c'est un antagoniste des récepteurs 5 HT1A).

Benzoxazine : L'etifoxine est un anxiolytique dont le mécanisme d'action diffère de celui des BZD (elle se fixe sur le canal chlore du complexe GABAergique). Elle n'entraîne pas de phénomène de dépendance. [5]

2.1.1.3. Autres classes thérapeutiques à composante anxiolytiques

Certaines substances appartenant à d'autres classes thérapeutiques sont aussi utilisées pour leurs effets anxiolytiques et sédatifs. [5]

Neuroleptiques sédatifs : Certains neuroleptiques de type phénothiazine (lévomepromazine, cyamémazine) possèdent plus que d'autres, une activité sédatrice en raison de leurs effets secondaires. Ils doivent être réservés à leur indication spécifique (troubles psychotiques).

Antidépresseurs : Certains antidépresseurs (amitriptyline, maprotiline, miansérine) ont plus que d'autres, une activité anxiolytique et sédatrice. De façon plus spécifique, en raison de leur action sur les systèmes monoaminergiques (noradrénergique et surtout sérotoninergique), certains antidépresseurs (clomipramine, paroxétine et fluoxétine) constituent le traitement de choix dans certains troubles anxieux.

Bêtabloquants : Par son action sur les manifestations neurovégétatives, le propranolol s'avère efficace dans l'anxiété de performance. Bien que souvent utilisé, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M) pour cette indication.

2.1.2. Hypnotiques

Les hypnotiques sont des médicaments utilisés pour traiter de manière symptomatique, les insomnies. Il existe deux groupes principaux d'hypnotiques :

- Les Hypnotiques benzodiazépiniques.
- Les Hypnotiques non benzodiazépiniques.

2.1.2.1. Benzodiazépines

Elles sont les Plus utilisées. Elles possèdent des propriétés pharmacologiques semblables aux BZD utilisées comme anxiolytiques.

L'effet sédatif des BZD apparaît pour des doses plus élevées que celles requises pour l'action anxiolytique. Les molécules les plus appropriées sont celles ayant les résorptions les plus rapides et donc les délais d'action les plus courts. [5]

Les BZD hypnotiques ont le même devenir dans l'organisme que les BZD anxiolytiques (métabolisation hépatique et élimination rénale). Toutes les molécules déjà envisagées comme anxiolytiques ou tranquillisants peuvent, à doses suffisantes, être inductrices du sommeil, à des degrés différents. [40]

Les effets indésirables les plus fréquents, consistent en une sédation résiduelle diurne et une altération des capacités cognitives et psychomotrices. La plupart de ces effets sédatifs donnent lieu à un phénomène rapide de tolérance. Lors des traitements prolongés, une pharmacodépendance peut s'installer et se manifester par un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement. C'est pourquoi la mise en train d'un traitement hypnotique doit être mûrement réfléchi. [30]

2.1.2.2. Hypnotiques non benzodiazépines

Molécules apparentées aux benzodiazépines : Il s'agit d'une famille chimique différente, mais leur mode d'action les fait apparenter aux BZD. Zolpiclone et Zolpidem s'administrent par voie orale avec une excellente résorption, non influencées par la réplétion gastrique. Elles subissent un métabolisme hépatique important. Les demi-vies sont assez brèves mais augmentées chez le sujet âgé et chez l'insuffisant hépatique. Ces deux molécules franchissent la barrière foeto-placentaire et passent dans le lait maternel. Elles semblent mieux préserver l'architecture du sommeil que les benzodiazépines. [71]

Autres : L'utilisation de certains dérivés antihistaminiques (prométhazine, alimémazine, doxylamine) en tant qu'hypnotiques découle de leur composante sédatrice plus ou moins marquée. Ils sont utiles dans les insomnies à réveils fréquents. Il n'y a pas de risque de dépendance et ils sont assez bien tolérés même s'il existe, à doses moyennes ou fortes, une expression de propriétés neuroleptiques avec une possibilité d'effets secondaires extrapyramidaux. [71]

2.2 Risque tératogène

Les effets tératogènes ont été très controversés au fil des années. Quelques publications rapportent des observations de malformations congénitales chez le nouveau-né de mères traitées par les BZD. Ces différentes publications prouvent la nécessité de la mise en œuvre d'enquêtes épidémiologiques afin d'apporter des éléments de réponse.

2.2.1. Benzodiazépines

Dans les années soixante-dix, le possible lien entre tératogénèse et BZD fut étudié. Il a été évoqué une augmentation du nombre de malformations, notamment de fentes labio-palatines. Des études plus récentes de méthodologie fiable, n'ont pas confirmé ce risque. Mais la plupart des études disponibles, ont été réalisées pour le **diazépam** (DZP). [33]

✓ *Quelques cas isolés de malformations qui ont été imputés au DZP*

Istvan en 1970, rapporta le cas d'une femme ayant reçu du DZP pendant sa grossesse ; le nouveau-né présentait une absence des pouces et une dislocation génitale de la tête du radius. La mère avait reçu d'autres traitements.

Ringrose en 1972, a décrit le cas d'une femme ayant pris du DZP à 15 mg/j pendant la grossesse. Le nouveau-né présentait une déformation des membres. Néanmoins, la mère avait également pris du dextropropoxyphène.

Rivas et al. en 1982 ont enregistré le cas d'une femme ayant volontairement pris une dose unique de DZP (580 mg) vers le 43ème jour de gestation. Son bébé est né avec une fente labio-palatine, une asymétrie crânio-faciale et d'autres anomalies. [33]

✓ *Etudes rétrospectives effectuées*

Saxen et al. en 1975, ont réalisé une étude rétrospective sur 590 femmes ayant eu des enfants porteurs de fentes palatines et labiales; ils concluent à une association significative entre la prise du DZP au premier trimestre de grossesse et l'apparition de ces malformations.

La même année, Safra et Oakley ont fait une autre étude rétrospective sur 278 femmes ayant eu des enfants porteurs de malformations: l'exposition au

DZP au premier trimestre de grossesse fut trouvée quatre fois plus fréquente chez les mères d'enfants avec fentes labiales, avec ou sans fentes palatines. [36, 37] Cependant, les mères avaient reçu d'autres médicaments.

Les résultats précédents furent confirmés par une étude de Aarskog en 1975. Cet auteur a noté que la pathologie de la mère et l'exposition à d'autres médicaments au premier trimestre, ne semblaient pas entrer en jeu dans son étude.

Une année plus tard, Czeizel en 1976 a mené une étude rétrospective sur des mères ayant donné naissance à des enfants porteurs de bec de lièvre, de fentes palatines et d'anencéphalie/spina-bifida ; il retrouvait une incidence comparable d'exposition au DZP pendant la grossesse pour ces trois types de malformations. [17, 36]

Bracken et al. en 1981 ont étudié les traitements des mères de 1427 enfants malformés ; ils retrouvèrent une association entre la prise d'anxiolytiques (DZP le plus souvent) et l'apparition de malformations congénitales. L'exposition au premier trimestre de grossesse fut associée à des hernies inguinales et des anomalies cardiaques. Lors d'une exposition au second trimestre, il fut retrouvé des anomalies cardiaques et circulatoires. [21]

A l'inverse, d'autres études rétrospectives n'ont pas montré d'association significative entre l'utilisation de DZP et les malformations congénitales.

En 1981, Jick et Collègues ont établi une revue des médicaments utilisés chez 6737 femmes dont les grossesses s'étaient bien déroulées. Ils ne trouvèrent pas d'association significative entre la prise de DZP ou de flurazépam et l'apparition de malformations. [36]

Rosenberg et Col. en 1983, ont réalisé une étude de cas témoins où 445 enfants porteurs de bec de lièvre avec ou sans fentes palatines, ainsi que 166 enfants avec fentes palatines seules, furent comparés à une population de 2498 enfants porteurs d'autres malformations congénitales. Le type d'exposition au DZP au début de la grossesse, était identique entre les enfants avec fente labiale avec ou sans fente palatine, ceux avec fente palatine seule et ceux du groupe contrôle. Ils conclurent que la consommation du DZP pendant le premier trimestre de grossesse n'augmente pas à elle seule, le risque spécifique de fentes labio-palatines. [17, 36] Les auteurs ont donc suggéré la possibilité que le DZP potentialise le risque de fentes labiales seulement parmi les enfants prédisposés (sensibilisés par un facteur génétique par exemple). Dans leurs résultats, les auteurs ont également suggéré une éventuelle association entre DZP et hernie inguinale chez les nouveau-nés exposés. [36]

✓ *Etudes prospectives effectuées*

Laegreid et al. en 1987, dans une étude sur 37 nouveau-nés de mères exposées au DZP ou à l'oxazépam tout au long de leurs grossesses, notèrent que sept enfants présentaient des traits dysmorphiques caractéristiques des anomalies de croissance et du système nerveux central. Ces caractéristiques dysmorphiques évoquaient celles des syndromes alcooliques fœtaux. [36,45]

A côté du DZP, très peu d'études chez l'homme ont été réalisées sur les autres BZD.

Milkovich et Van Denberg en 1984, ont réalisé une étude prospective chez 172 femmes ayant pris du **chlordiazépoxyde** pendant les 42 premiers jours de la grossesse, ils retrouvèrent chez les nouveau-nés un taux élevé de malformations diverses (microcéphalies, atrésie duodénale...).[36,37]

Sur le **clorazepate**, les études sont rares. Il existe un cas rapporté par Patel et Patel en 1980, d'un enfant né avec de multiples anomalies congénitales dont la mère avait pris du clorazepate pendant la grossesse. [36]

Pour l'**alprazolam** à ce jour, plus de 400 cas d'exposition pendant la grossesse ont été compilés et ils n'ont pas mis en évidence une augmentation significative du risque malformatif chez le nouveau-né. [26]

Enfin, pour le **clonazepam**, l'absence de risque tératogène est soulignée par plusieurs auteurs. [26, 81]

2.2.2. Autres anxiolytiques et hypnotiques

Pour les **carbamates**, comme pour le BDZ, un risque tératogène avait été signalé mais non confirmé. En effet, il a été évoqué en 1974 un risque de malformations cardiaques et d'hypospadias. [8, 33, 37]

Une étude de Milkovich et al. en 1974, montra une incidence élevée d'anomalies chez les nouveau-nés de mères exposées au **méprobamate** durant leur grossesse. L'anomalie la plus fréquemment rencontrée fut une malformation congénitale.

Cependant, une autre étude menée par Harta et al. en 1975, n'a pas démontré d'augmentation significative des risques. [37]

En ce qui concerne l'**hydroxyzine**, sur 100 femmes traitées au premier trimestre de grossesse, aucune augmentation de fréquence de malformation ne fut notée par rapport au groupe contrôle. [21]

Aucune étude épidémiologique d'anomalies congénitales en association à la **buspirone** n'a été réalisée. [59]

2.3 Effets comportementaux

Il existe peu de données en dehors de quelques travaux qui ont été réalisés sur les BZD. Mais les autres composés anxiolytiques et hypnotiques connaissent une absence de données sur ces effets à long terme.

Nous n'envisagerons que les effets comportementaux des BZD, au fait que les travaux sont trop rares pour tirer des conclusions. Néanmoins, il semble que le développement des nouveau-nés pourrait être perturbé.

Dans une étude de Viggedal et al. en 1993, dix-sept enfants nés de mères ayant pris des BZD tout au long de la grossesse, furent suivis de manière prospective et comparés à des enfants nés de mères n'ayant pas pris de psychotropes. Les tests ont été réalisés sur une échelle de développement (échelle de Griffith). Cette échelle calcule l'âge mental moyennant un quotient de développement à partir de cinq paramètres : locomotion, comportement, écoute, coordination et performance. Ces enfants exposés aux BZD ont montré des déficiences par rapport aux autres à 5, 10 et 18 mois de vie. L'étude suggère donc que l'exposition aux BZD peut causer un retard de développement mental jusqu'à 18 mois.

Toutes les mères du groupe des BZD avaient un diagnostic de pathologie psychiatrique, la plupart souffrant d'anxiété. Cependant, d'autres hypothèses peuvent être émises : ces troubles pourraient être dus à un effet de sédation, à des troubles de la mémoire ; ils pourraient également résulter de la perturbation de la relation mère enfant, consécutive à la pathologie maternelle. [83]

Notons également qu'une hausse des accouchements par césarienne a été retrouvée chez des femmes recevant des BZD. [78]

2.4 Principes de prescription

La grossesse est marquée par une hypersomnie dans les trois premiers mois et par des troubles de sommeil en rapport avec les causes mécaniques et hormonales les mois suivants. Pendant la grossesse, la femme semble également plus prédisposée à un état d'anxiété, variable selon les trimestres.

Les anxiolytiques constituent une vaste classe thérapeutique dont le spectre d'activité est souvent similaire. La prescription initiale s'effectue à la posologie la plus faible possible, progressivement croissante, adaptée aux patientes et pendant une durée limitée. A posologie habituelle, la répartition est fractionnée sur le nycthémère en 2 ou 3 prises. [46] Parmi tous les anxiolytiques et hypnotiques, seules les BZD bénéficient d'un recul important et d'études relatives fiables. Le risque tératogène, s'il existe, est trop faible pour pouvoir ressortir du bruit de fond, soit 2 à 3% des malformations dans la population générale. Mais le doute persistant, les auteurs recommandent de ne prescrire des anxiolytiques et des hypnotiques qu'en cas d'indication formelle [17]. En effet, les conclusions ne sont pas concordantes et les études sont contradictoires. Le suivi des femmes traitées est en faveur de l'innocuité, mais des malformations labio-palatines ont été plus fréquemment retrouvées chez les femmes prenant des BZD (diazépam surtout). En ce qui concerne les risques à long termes, la combinaison du retard du développement mental et la présence d'anomalies diverses ont conduit à penser que ces désordres avaient une origine prénatale. Il faut souligner que l'exposition fœtale aux BZD peut causer un retard de développement mental jusqu'à 18 mois.

Enfin, l'utilisation de BZD en fin de grossesse semble produire des effets nocifs chez le nouveau-né. En effet, elles traversent le placenta en début comme en fin de grossesse. Après des doses répétées, les dérivés tendent à s'accumuler dans l'unité foeto-placentaire ; ils sont responsables de phénomènes

d'intoxication et/ou de sevrage très préjudiciables au nouveau-né. L'oxazepam avec sa demi-vie d'élimination relativement courte, l'absence de métabolites actifs apparaît intéressant au plan cinétique en fin de grossesse. [35, 37]

Toutes les données tendent à limiter la prescription des BZD pendant la grossesse à des indications personnalisées et brèves ; il faut apprécier le rapport bénéfice pour la mère/risque pour le fœtus.

3. Les antidépresseurs

3.1 Généralités

Les antidépresseurs constituent le traitement de premier choix pour la dépression majeure et les phases dépressives des troubles bipolaires. Ils peuvent également être utilisés dans les troubles dysthymiques, dans la prévention des désordres paniques, les phobies et les troubles obsessionnels compulsifs. [27,74, 82, 65]

Il existe plusieurs classes pharmacologiques des antidépresseurs: [67]

- **Les antidépresseurs dits classiques** (première génération) : ce sont les imipraminiques ou tricycliques, avec comme chef de file l'imipramine, puis la clomipramine, l'amitriptyline, la maprotiline, la désipramine, la doxépine, la trimipramine.

- **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) :**

- Les non sélectifs (irréversibles) : iproniazide, nialamide.
- Les sélectifs : IMAO-A (réversibles) : toloxatone ; moclobémide.

- **Les nouveaux antidépresseurs:** parmi eux sont classés les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS): la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine,

la citalopram et la sertraline. On y trouve aussi des antidépresseurs à mécanisme d'action différent: la miansérine, la tianeptine, la viloxazine, l'amineptine.

L'action des antidépresseurs vise à augmenter le taux des amines libérées par l'influx nerveux au niveau de l'espace synaptique, afin d'augmenter leur disponibilité pour leurs récepteurs post-synaptiques spécifiques, corrigeant ainsi le dysfonctionnement des trois systèmes de neurotransmission monoaminergiques (noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique). [57] Le mécanisme d'action le plus souvent proposé consiste en un blocage de recapture des neurotransmetteurs par les terminaisons présynaptiques (c'est le cas des imipraminiques et des IRS).

Les antidépresseurs sont bien résorbés par le tube digestif; ils subissent un effet de premier passage hépatique variable selon les molécules et les sujets. Dans le sang, une large fraction est liée aux protéines plasmatiques. Leur demi-vie est variable selon les produits mais aussi selon les sujets. [27]

Les effets secondaires des antidépresseurs sont de plusieurs types [27] :

- Effets anticholinérgiques: sécheresse buccale, troubles d'accommodation, rétention urinaire, dysfonctionnement de la motricité intestinale et tachycardie.
- Effets cardiovasculaires, surtout pour les imipraminiques: effets sur la conduction, le rythme et la contractilité cardiaque, de même que sur la régulation de la tension artérielle.
- Effets neurologiques: tremblements, confusions, convulsions, dysarthrie, paralysie et ataxie.
- Effets psychiques: manifestations d'anxiété, risque suicidaire, inversion de l'humeur, réactivations ou décompensations délirantes.

3.2 Risque tératogène

Les études sont peu nombreuses pour les imipraminiques ; en ce qui concerne les IMAO, le risque abortif est reconnu. Enfin, des travaux sur la fluoxétine ont été récemment publiés.

3.2.1. Imipraminiques

L'association suggérée par plusieurs cas isolés entre malformations congénitales et exposition au premier trimestre de grossesse aux imipraminiques n'a pas été confirmée par des études ultérieures. Ces risques restent donc controversés. [33]

Les études de tératogénécité chez l'homme ont été principalement réalisées pour **l'imipramine**. Ces études ont montré des anomalies du SNC, des malformations cranio-faciales et des membres. Ces malformations ne sont observées que chez un nombre très restreint de femmes.

Dans une première notification en 1972 Mc Bride a signalé un cas d'amélie associé à l'utilisation maternelle d'imipramine pendant la grossesse. Sur trois femmes ayant pris de l'imipramine pendant leur grossesse, il nota deux nouveaux-nés porteurs d'anomalies des membres supérieurs (réduction des membres). [36]

Par la suite, Abramovici et al. en 1981, ont rapporté le cas d'une femme ayant une dépression sévère pendant les deux premiers mois de grossesse, traitée à fortes doses d'imipramine. La grossesse fut interrompue, l'autopsie de l'embryon montrant des anomalies cardiaques, ainsi qu'une absence de fusion fronto-nasale. Néanmoins aucune conclusion ne fut tirée de ce cas. [36]

Kuenssberg et Knox en 1972, par une étude rétrospective sur dix-sept femmes ayant pris l'imipramine durant les dix premières semaines de grossesse,

trouvèrent une anomalie de développement des muscles abdominaux et du tube digestif chez un des nouveau-nés exposés in utero à l'imipramine. Chez un autre nouveau-né, ils relevèrent une hernie du diaphragme. Cependant l'échantillon était trop faible pour tirer toute conclusion.

D'autres travaux n'ont pas confirmé ces résultats. Dans des études de 1972, Sim et Crombie n'ont trouvé aucune corrélation entre la réduction des membres et l'exposition aux imipraminiques in utero. En effet dans l'étude rétrospective de Crombie, sur 8000 grossesses (dont 19 expositions à l'imipramine et 28 à l'amitriptyline), l'auteur ne détecta aucune anomalie avec l'imipramine. De même Sim n'observa aucune anomalie chez les nouveau-nés de 81 femmes traitées à l'imipramine pendant leurs grossesses. [36]

A côté de l'imipramine, seule **l'amitriptyline** semble avoir été longuement étudié. Cependant, les données sur les malformations chez les nouveau-nés de femmes traitées avec l'amitriptyline pendant le premier trimestre de grossesse sont éparses ; les résultats sont ambigus.

Golden et Perman en 1980, ont réalisé une étude sur un cas de grossesse sous plusieurs médicaments dont l'amitriptyline chez une femme hospitalisée pour encéphalite virale. Ils ont eu comme résultats : un prématuré à 32 semaines avec anophtalmie bilatérale.

Freeman en 1972, leur cas était une femme traitée à l'amitriptyline au premier trimestre de grossesse. Ils ont eu comme résultats ; un nouveau-né qui souffre d'une absence du péroné gauche et du tibia.

Banister et al. en 1972, ont effectué une étude rétrospective sur 168 nouveau-nés ayant des réductions congénitales des membres. Dans cette étude 25 mères avaient utilisé des antidépresseurs tricycliques dont une de l'amitriptyline pendant les 3 premiers mois de la grossesse ; son bébé présentait

une absence des orteils d'un pied, une anomalie vasculaire cérébrale et une hydrocéphalie.

Quelques données existent pour la **nortipityline**, métabolite de l'amitriptyline. Il n'y a pas d'étude épidémiologique réalisée à ce jour, mais quelques rapports cliniques ont suggéré que la nortryptiline pouvait causer des malformations congénitales, avec notamment des malformations des membres avec réduction (Mc Bride 1972 ; Barson 1972). [39]

En 1973, l'Australien Drug Evaluation Committee a effectué une recherche de cas de réduction des membres chez des nouveau-nés. Une seule mère avait pris de la nortryptiline pendant la grossesse. [36]

En ce qui concerne la **clomipramine**, les études sont rares. Sur une petite série de quatre enfants nés de mères ayant pris de la clomipramine tôt dans la grossesse, aucun n'a eu de malformations (Schimme et al.1991). [21]

Aucune étude contrôlée sur des anomalies congénitales parmi des nouveaux-nés de mères traitées avec la clomipramine pendant la grossesse n'a été rapportée.

3.2.2. IMAO

Les IMAO sont contre-indiqués pendant la grossesse du fait de leur effet abortif en toxicologie animale et en clinique humaine. [20, 48] Chez l'homme, il n'existe pas d'étude ou de cas rapportés d'utilisation d'IMAO pendant la grossesse.

3.2.3. Nouveaux antidépresseurs

En ce qui concerne la grossesse, le recul est moins important, voire insuffisant avec les molécules récemment mises sur le marché. La majeure partie des données disponibles concerne la **fluoxétine**. En clinique humaine, peu de données de malformations dues à la fluoxétine existent. [50, 68, 86]

Une étude publiée dans le New England Journal of Médecine du 9 février 2006 conclut que la prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine, IRS, après la vingtième semaine de gestation, augmente le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HAPPNN). Ce risque, qui serait de 1 à 2 pour 1000 dans la population standard, serait de 6 à 12 pour 1000 pour les nouveau-nés de mères traitées après la vingtième semaine de gestation par un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine, IRS, comme la fluoxétine, la sertraline ou la paroxétine. Pour ne pas alarmer excessivement, les résultats peuvent être présentés différemment en disant que 99 pour 100 des femmes traitées par un IRS après la vingtième semaine de gestation donneront naissance à un enfant sans hypertension artérielle pulmonaire persistante. Selon les auteurs, ni la prise d'IRS avant la vingtième semaine de gestation ni la prise d'antidépresseurs autres que les IRS au cours de la grossesse, n'augmenteraient ce risque. [23, 38, 52, 64]

Le cas d'un enfant avec un Lipoméningocèle, dont la mère avait pris de la fluoxétine pendant les deux premiers mois de la grossesse a été rapporté (Venditelli et al. 1995), mais aucune conclusion ne peut être tirée à partir de cette observation unique. Des données de grossesse avec utilisation de fluoxétine, ont révélé un risque de 3,4% de malformations et 16 % d'avortements (Goldstein et al. 1993). [39, 59] La fréquence d'anomalies ne fut pas argumentée parmi les nouveau-nés des femmes volontairement répertoriées par le laboratoire pendant une grossesse, traitées par la fluoxétine.

Dans ce travail, Goldstein a inclut 544 grossesses exposées et suivies à terme. Parmi ces grossesses, 91 furent terminées, mais il fut dénombré deux morts à la naissance et 72 avortements spontanés (16%). L'incidence de malformations majeures n'a pas été augmentée par rapport aux statistiques normales. Parmi les 20 malformations rapportées (3,4%), les anomalies incluait macrostomie, défaut de septum auriculaire, hydrocèle bilatéral, anomalies gastro-intestinales et hépatoblastomes. L'auteur a conclu que ces anomalies ne comportaient pas de similitudes entre elles, permettant d'identifier l'atteinte d'un organe cible particulier.

De même, la fréquence de malformations congénitales ne fut pas plus grande que ne l'attendait une étude parmi des enfants de femmes ayant pris de la fluoxétine pendant le premier trimestre de grossesse. Dans cette étude, Pastuszek et ses col. ont comparé 128 femmes enceintes exposées à la fluoxétine au premier trimestre avec deux groupes de femmes non exposées. Les femmes exposées utilisant en moyenne 26 mg de fluoxétine par jour. Les taux de malformations furent similaires dans les trois groupes et n'excédaient pas les taux de la population générale. Les femmes traitées à la fluoxétine eurent cependant une tendance plus élevée à la fausse couche (comparable à la fréquence de fausses couches observée avec les imipraminiques). Les auteurs ont conclu à une augmentation de ces fausses couches basée sur un risque estimé de 1,9. L'étude suggère donc que l'utilisation de fluoxétine pendant l'embryogenèse n'est pas associée à un risque augmenté de malformations majeures, mais les femmes exposées à la fluoxétine sembleraient faire plus de fausses couches. Néanmoins, des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer ce résultat. [72]

A contrario, Chambers en 1996, publia les résultats d'une étude prospective de 228 femmes enceintes exposées à la fluoxétine, comparées à une population de femmes exposées à des agents réputés non tératogènes. L'auteur

conclut que les enfants dont les mères avaient été exposées à la fluoxétine au premier trimestre de grossesse présentaient une augmentation du risque malformatif (15,5%) par rapport au groupe témoin (6,5%). Néanmoins, les résultats furent critiqués par la suite (critiques sur la méthodologie).

Ces résultats incitent à ne prescrire aucun antidépresseur de type IRS à la femme enceinte après la vingtième semaine de gestation et à restreindre, autant que possible, la prise de médicaments pendant la grossesse.

Autres molécules

D'autres antidépresseurs comme la **fluvoxamine** ou la **paroxétine** n'ont pas été associés à des effets malformatifs. [39]

Pour la fluvoxamine, il existe peu de travaux ; il n'a été recensé que 16 cas de grossesses sous fluvoxamine et aucun ne présentait de résultats alarmants. Cependant, le manque de données suffisantes sur son utilisation oblige à l'éviter pendant la grossesse.

Enfin, il existe très peu de données sur les autres molécules commercialisées pour pouvoir établir des conclusions sur leurs effets éventuels pendant la grossesse.

3.3 Effets comportementaux

D'après l'expérimentation animale, les antidépresseurs peuvent générer une baisse des récepteurs adrénergiques chez les fœtus, qui aboutit à un retard d'apparition des réflexes ou une diminution des conduites d'exploration dans la descendance. [37] Néanmoins, les études de suivi à long terme chez l'être humain n'existent pas à l'heure actuelle pour les antidépresseurs. Les rares travaux consacrés à ces effets comportementaux ne concernent que quelques

molécules: imipramine, clomipramine, amitriptyline et fluoxétine. Pour les autres composés, aucune donnée n'est disponible, mais le manque de données ne permet pas d'écarter le risque de troubles comportementaux dans la descendance. [78, 56]

3.3.1. Imipramine

Des études animales ont montré que l'exposition prénatale à l'imipramine peut générer des troubles neurocomportementaux se déclarant bien après la naissance et l'arrêt du traitement. [36] On ignore actuellement dans quelle mesure les données de ces études peuvent être extrapolables à l'homme. Il semble que seules des études épidémiologiques à grande échelle soient susceptibles de répondre à ce type de question.

3.3.2. Clomipramine

Chez l'homme, des anomalies transitoires d'adaptation ont été rapportées parmi des enfants de mères traitées avec de la clomipramine avant l'accouchement (Musa et Smith 1979 ; Cowe et al. 1982 ; Osteergaard et Pedersen 1982 ; Singh et al. 1990 ; Bromiker et Kaplan 1994). Des anomalies semblent donc exister, mais de façon réversible. [39]

3.3.3. Amitriptyline

Les travaux concernant cette molécule sont extrêmement rares. Des anomalies du comportement ont été observées parmi des nouveau-nés de rates gestantes traitées avec une à deux fois la dose thérapeutique humaine d'amitriptyline (Bigle et al. 1982 ; Mederson et Mc Miller 1990). [39] Les études chez l'homme sont absentes.

3.3.4. Autres

L'arrivée sur le marché de la fluoxétine est assez récente pour garantir une innocuité à long terme chez l'homme ; les études actuelles ont essayé tout d'abord de déterminer le risque tératogène.

3.4 Principes de prescription

Des manifestations dépressives peuvent survenir pendant la grossesse : leur incidence serait comprise entre 4 et 16% ; cependant les symptômes peuvent apparaître chez 30 à 38% des femmes enceintes. [77] Dans l'étude prospective de O'hara portant sur 99 femmes enceintes, 9% sont dépressives au cours de leurs grossesses et 12% après l'accouchement. Selon cet auteur, la gêne physique ou somatique pourrait être à l'origine de ces symptômes pendant la grossesse, alors qu'après l'accouchement, des causes biologiques, hormonales, mais aussi psychologiques seraient impliquées.

La prescription d'un antidépresseur impose un diagnostic précis de l'état dépressif. Quel que soit le produit utilisé, la posologie doit être suffisante. Pour éviter toute rechute, la durée du traitement doit être assez prolongée et l'arrêt progressif. Toute prescription d'antidépresseur devra supposer la prise en compte de la levée possible de l'inhibition et du risque suicidaire pouvant survenir chez certaines patientes. [27, 66]

La décision de recourir à une chimiothérapie antidépressive chez une femme enceinte devra être bien réfléchie ; le traitement ne devra en théorie, être instauré que lorsque la santé de la mère et/ou de l'enfant est en danger. Si la poursuite ou l'initiation d'un traitement antidépresseur semble nécessaire, le traitement devra être de durée très courte. En ce qui concerne le choix du médicament, il semble selon la plupart des auteurs, que les imipraminiques

devraient être utilisés plutôt que les IMAO et les nouveaux antidépresseurs, pour lesquels il est à déplorer un manque de données pendant la grossesse. [12]

Le nombre de cas de malformations observés dans les études épidémiologiques n'est le plus souvent pas très différent du taux de malformations spontanées. [77] Néanmoins la prudence reste de mise.

Bien que la fluoxétine soit un des antidépresseurs les plus prescrits actuellement, sa sécurité d'emploi pendant la grossesse n'est pas établie. Elle n'est pas tératogène en laboratoire, mais du fait de données très éparses, le laboratoire a préféré déconseiller son utilisation pendant la grossesse. De plus, notons que le métabolite de la fluoxétine, la norfluoxétine, s'accumule de façon importante dans l'organisme. De ce fait la fluoxétine n'est pas le traitement de choix pour la 2^{ème} partie de la grossesse. [12, 33]

En cas d'utilisation d'imipraminiques en fin de grossesse, il faudra surveiller les taux plasmatiques et surveiller l'apparition d'effets anticholinergiques chez le nouveau-né. [33]

Il sera d'ailleurs très indiqué d'arrêter le traitement quelques semaines avant l'accouchement. L'arrêt brutal du traitement en fin de grossesse est vivement déconseillé en raison des conséquences fœtales. [12, 33]

La sévérité de certaines dépressions pendant la grossesse peut justifier la mise en place ou la poursuite d'un traitement antidépresseur. Dans ce cas, il est nécessaire pour le prescripteur d'apprécier le rapport bénéfice pour la mère, risque pour l'enfant. [77]

4. Neuroleptiques

4.1 Généralités

Les neuroleptiques sont des médicaments utilisés dans les troubles psychotiques aigus ou chroniques. Leur action psychopharmacologique est caractérisée par la création d'un état d'indifférence psychomotrice, une diminution de l'agressivité et de l'agitation, une réduction progressive des troubles psychotiques aigus ou chroniques, une production d'effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs ainsi qu'une action sous corticale prédominante.[1, 41, 75]

Tous les neuroleptiques sont antagonistes des récepteurs dopaminergiques. Leurs effets s'expliqueraient par le lieu de cette action dans le SNC ; système meso-cortico-limbique conduisant à un effet thérapeutique antipsychotique ; système nigro-striatal occasionnant des troubles neurologiques moteurs extrapyramidaux ; hypothalamo-hypophysaire réalisant un effet libérateur de prolactine et aire chimique bulbaire du vomissement entraînant un effet antiémétique. [31]

D'autres effets pharmacologiques sont très variables d'un médicament à l'autre et expliquent en grande partie les effets annexes. Ainsi le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques provoque des effets atropiniques ; celui des récepteurs α -adrénergiques, une sédation et une hypotension orthostatique et celui des récepteurs H1, des effets sédatifs et antihistaminiques périphériques. [31]

Les indications des neuroleptiques sont les bouffées délirantes, les accès maniaques, les états confuso-oniriques et les crises d'agitation chez les personnes parapsychotiques. Lors de la phase maniaque de la maladie bipolaire, les antipsychotiques réduisent l'excitation, l'agitation, le comportement agressif

et les délires. Les indications au long cours des neuroleptiques concernent les Schizophrènes et les délires chroniques systématisés : dans ce cas, les neuroleptiques ne modifient pas la structure profonde de la pathologie mais en atténuent les manifestations les plus nocives. Ils préviennent les récives délirantes et en partie les évolutions déficitaires permettant ainsi, une meilleure adaptation familiale et sociale. [31]

Les neuroleptiques appartiennent à plusieurs classes chimiques: [31, 61]

- **Les phénothiazines**: dans ce groupe, on trouve la molécule mère : la **chlorpromazine** qui demeure la molécule de référence pour ses effets sédatifs et antipsychotiques.

- **Les butyrophénones**: le chef de file de cette famille est l'**halopéridol**. C'est un neuroleptique polyvalent antihallucinoire, antidélirant et sédatif puissant.

- **Les thioxanthènes**: dans cette catégorie, on dispose du **flupentixol** et du **zuclopenthixol** (produits non commercialisés au Maroc).

- **Les benzamides** : le **sulpiride** et l'**amisulpride** sont des exemples de neuroleptiques à double polarité d'action thérapeutique : antidéficitaires à faibles doses et antiproductifs à fortes doses.

- **Autres**: les tricycliques sont représentés par la **loxapine** (dibenzo--oxazépine) et la **clozapine** (dibenzo-diazépine). La **rispéridone** est un dérivé bicyclique qui appartient à la classe chimique des dérivés benzisoxazoles (produits non encore disponibles au Maroc).

A côté de cette classification chimique, il existe plusieurs classifications cliniques des neuroleptiques; trois types d'action sont reconnus : [67]

- Une action sédatrice : efficacité sur l'angoisse psychotique, l'agitation et l'excitation psychomotrice,
- Une action antiproductive : efficacité sur les symptômes psychotiques productifs: délire et hallucinations,
- Une action antidéficiente : efficacité sur les aspects catatoniques, l'inhibition, l'apraxisme et l'appauvrissement idéo affectif.

Cependant, les différents composés existants se rangent mal dans ces catégories. Nombreux sont ceux qui possèdent une double ou une triple action, soit parce qu'ils sont polyvalents, soit en fonction de la dose administrée.

De point de vue pharmacocinétique, les neuroleptiques administrés par voie orale sont résorbés principalement au niveau de l'intestin grêle; la résorption dépend de la liposolubilité du produit. Par voie IM, la résorption est totale après un délai variant de 3 à 4h. Le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques varie d'un produit à l'autre de 90% (halopéridol) à 99% (chlorpromazine). Les neuroleptiques diffusent dans tous les tissus, traversent la barrière hémato-encéphalique, foeto-placentaire et passent dans le lait maternel. La plupart des neuroleptiques subissent essentiellement une dégradation hépatique, avec un effet de premier passage souvent important pour les produits administrés per os. Les métabolites sont en majorité des molécules hydrosolubles rapidement éliminées par le rein et accessoirement par voie biliaire. [1]

Les troubles psychiatriques sont communs pendant les âges où la femme peut être enceinte. Des premiers épisodes psychotiques peuvent apparaître pendant la grossesse et une psychose connue peut rechuter. De toutes les psychoses associées à la maternité, la schizophrénie est la plus difficile et la plus rebelle au traitement. [42]

4.2 Risque tératogène

Concernant les neuroleptiques, le risque tératogène reste très controversé et les données fragmentaires.

La grande partie des études de tératogénicité ont été effectuées pour les deux principales familles de neuroleptiques : les phénothiazines et les butyrophénones.

4.2.1. Phénothiazines

Les phénothiazines sont les neuroleptiques qui ont été le plus étudiés lors de la grossesse. Les études initiales ont montré une augmentation du risque de malformations, en particulier cardiaques, lors d'une exposition aux phénothiazines au premier trimestre de la grossesse. [85] Ce risque n'a pas été confirmé dans certaines études contrôlées. [4, 11] Cependant, dans une meta-analyse, l'incidence des malformations après exposition aux phénothiazines au premier trimestre était légèrement plus élevée que dans la population générale. [3]

Quelques principales études réalisées chez l'homme concernant la chlorpromazine :

Dans une étude rétrospective de Sobel en 1961, chez 218 mères schizophrènes (dont 52 traitées par la Chlorpromazine), l'auteur a constaté une augmentation du nombre de malformations chez les nouveau-nés, en particulier des anomalies du SNC. Les hypothèses de l'auteur à ce sujet sont nombreuses : il pourrait s'agir d'anomalies génétiques liées à la Schizophrénie, ou d'anomalies métaboliques, biochimiques ou hormonales qui pourraient accompagner la schizophrénie. Sobel, dans ces conclusions, a donc pu attribué l'augmentation de

la mortalité et des malformations à la maladie Schizophrénique qu'à un effet tératogène de la Chlorpromazine. [36, 42]

Une autre étude a été conduite par Rumeau-Rouquette et al. dans le cadre de l'INSERM, entre 1963 et 1969 et sur 12764 femmes dont la grossesse a été suivie dans 12 Centres Hospitaliers Universitaires Parisiens, avec recueil prospectif des données. Rumeau-Rouquette et col. constatèrent une augmentation du nombre de malformations chez les nouveau-nés de mères ayant pris des phénothiazines pendant leur grossesse. Parmi les 315 femmes traitées par les phénothiazines au premier trimestre de grossesse (dont 57 de la Chlorpromazine), 11 cas de malformations furent observés, soit 3,5% des nouveau-nés, contre 1,5% dans le groupe non exposé. Ces pourcentages étant surtout observés pour les molécules aliphatiques à trois carbones. Les auteurs ont donc relié un risque malformatif homogène aux phénothiazines aliphatiques tricarbonnées. La présence d'une chaîne latérale aliphatique à trois carbones serait donc un facteur péjoratif. Cependant ceci n'a pas été confirmé. De plus la méthodologie de cette enquête a été contestée, notamment par Tuchmann-Duplessis. [36, 39, 81]

Enfin, Edlung et al. en 1984, dans une étude rétrospective, reprenaient les données d'une étude prospective de 1976, pour leur appliquer un traitement statistique plus poussé: ils ont obtenu un taux de 5,4 % de malformations si les phénothiazines ont été absorbées entre huit et dix semaines d'aménorrhée contre 3,2% dans le groupe témoin. L'échantillon comptait 543 expositions aux phénothiazines, dont 433 à la prochlorpérazine. Les auteurs conclurent à une plus grande sensibilité de l'embryon aux phénothiazines pendant la dernière phase de l'organogenèse. [36, 43]

Très peu d'études ont été consacrées au risque tératogène des autres phénothiazines et seuls des cas rapportés isolément détectent des anomalies.

4.2.2. Butyrophénones

Dans cette famille, la plupart des données concernent l'**halopéridol**.

Kopelman et collègues (en 1975) ont rapporté deux cas d'enfants présentant une réduction des membres (nés de mères ayant pris l'halopéridol pendant la morphogenèse). Cependant, les mères avaient reçu d'autres traitements. [36]

En marge de ces cas isolés, les études sur de grandes séries sont rares. Van Waves et Van de Velde en 1969, ont fait une étude rétrospective de 98 femmes ayant pris de l'halopéridol pendant la grossesse. Ces femmes étaient traitées pour vomissement gravidique. Les autres ne trouvèrent pas d'augmentation significative de fréquence la des Godet et malformations dans le groupe exposé par rapport au groupe contrôle. Cependant, la dose utilisée était plus faible que celle généralement employé pour une indication psychiatrique. [36]

Par la suite, Collègues en 1991, ont suggère dans une étude rétrospective récente une augmentation du risque malformatif après exposition à l'halopéridol à partir d'un échantillon de 199 enfants nés de mère Schizophrène : vingt-neuf ont été exposés en cours d'organogenèse, trois sont nés malformés (fente labiopalatine, spina bifida et pied bot varus équin). [42, 43]

4.2.3 Benzamides

Quelques données existent pour le **Sulpiride**. Deux études cliniques prospectives ont été réalisées : 29 et 89 patientes ont été respectivement traitées par sulpiride pour des vomissements du premier trimestre. Aucune malformation n'a été constatée. Robert, Tuchmann-Duplessis et Ruf et al. écartent le risque de malformation.

4.2.4 Clozapine

Du fait du risque important d'agranulocytose, son utilisation n'est réalisée qu'à travers un système de distribution particulier comprenant une surveillance hebdomadaire de la formule sanguine.

Avec un traitement classique, il peut y avoir association entre hyperprolactinémie et interférence avec l'ovulation. Inversement, si une femme est sous clozapine, il n'y a pas d'hyperprolactinémie associé (la clozapine n'élève pas les niveaux de prolactine suffisamment pour inhiber l'ovulation). [6] Le danger sera alors une grossesse non prévue, lorsqu'une femme est sous traitement à la clozapine sans traitement contraceptif en parallèle.

A ce jour, 16 naissances incluant l'exposition à la clozapine pendant la grossesse ont été recensées.

Il est également décrit deux cas rapportés sur l'utilisation de clozapine tout au long du premier trimestre (Walderman et al. 1993 ; Brnas et al. 1994). Toutes ces grossesses ont été des succès, sans effets indésirables discernables sur les nouveau-nés. Cependant ce petit nombre ne permet pas de tirer de conclusions. [84]

4.3 Effets comportementaux

La tératogenèse comportementale des neuroleptiques a été évaluée par quelques études, avec des résultats négatifs, tout au moins dans les premières années de vie, le devenir ultérieur n'étant pas connu (Kerns en 1986).

Le problème essentiel de ces études est le manque de suivi. La plupart des travaux s'arrêtent à la naissance ou un mois après, alors que les effets ne sont observés que dans un suivi de un à cinq ans. Les données à long terme chez

l'homme sont donc éparses. Il existe cependant quelques cas d'anomalies neurocomportementales chez des enfants de mères traitées par des phénothiazines (Hill et al. 1966).

Desmond et al. en 1967, rapportèrent 19 cas d'enfants avec agitation et hypertonicité, persistant plusieurs mois après la naissance. Ces enfants étaient aussi exposés à l'alcool et aux barbituriques. [36]

A l'inverse, Sione et al. en 1977 n'ont pas trouvé de différences dans les scores de quotient intellectuel à quatre ans entre 151 enfants exposés aux phénothiazines in utero et des enfants du groupe contrôle non exposés.

Un autre paramètre reste peu étudié ; celui des risques à long terme liés aux éventuelles dysrégulations dopaminergiques séquellaires de l'exposition aux neuroleptiques in utero (comme cela a été démontré chez l'animal). Or, selon certains auteurs, ces dysrégulations pourraient conduire, chez les enfants exposés, à une augmentation de la vulnérabilité à présenter des troubles psychotiques, des conduites toxicomaniaques et des déficits cognitifs (Lemoine, 1985). [62, 81]

4.4 Principes de prescription

Il apparaît préférable d'éviter les neuroleptiques au premier trimestre de grossesse ou au moins pendant les dix premières semaines de grossesse. Cependant cette recommandation doit être pesée contre le risque et la nature de la psychose pour chaque patiente et le possible recours à des doses plus fortes de neuroleptiques. [26]

Il existe un grand nombre de cas où la prescription d'une cure neuroleptique est formelle et où le bénéfice attendu tant pour la femme que pour

l'évolution ultérieure de la grossesse est très nettement supérieur au risque éventuel pour l'enfant.

Ni les données expérimentales, ni les études cliniques, ne permettent une certitude absolue quant au risque tératogène.

Chez l'homme, le risque tératogène est évoqué parmi les phénothiazines. Les malformations concernent surtout les os et le cœur. Cependant, les conclusions des différents travaux ne sont pas homogènes ; certains auteurs ne concluent pas à un risque. Quant aux butyrophénones, les données restent parcellaires ; l'utilisation de l'halopéridol pendant la grossesse ne semble pas poser de problème en terme de risque tératogène, mais les données sont insuffisantes pour établir qu'il n'y a aucun risque.

Aucune conclusion n'est établie quant au risque comportemental à long terme.

En pratique, même si le risque tératogène paraît absent pour les anciennes molécules (chlorpromazine et halopéridol), il faudrait :

- Limiter la prescription des neuroleptiques aux cas de nécessité impérieuse,
- Utiliser des posologies réduites,
- Préférer la monothérapie quand c'est possible,
- Eviter les produits à action prolongée (retard),
- Proscrire la forme injectable vu le risque de modification brutale des chiffres tensionnels chez la mère et le risque de souffrance fœtale.
- Réduire les doses des neuroleptiques et éviter les correcteurs antiparkinsoniens à l'approche du terme.

5. Normo thymiques

5.1 Généralités

La maladie maniaco-dépressive ou trouble bipolaire est plus fréquente chez la femme que l'homme. Le trouble débute le plus souvent entre 20 et 40 ans, c'est à dire en pleine période d'activité génitale où la probabilité de survenue d'une grossesse est la plus élevée. [60]

De ce fait se pose fréquemment le problème de la conduite à tenir chez une femme souffrante de trouble bipolaire, enceinte ou projetant de le devenir. En particulier, le rapport bénéfice/risque lié à la prescription d'un normo thymique chez cette patiente peut apparaître difficile à évaluer. En effet, les traitements psychotropes prophylactiques et curatifs des accès maniaco-dépressifs exposent à des risques tératogènes et à la survenue de syndromes de sevrage chez le nouveau-né. [81]

Les traitements utilisés dans la prévention des rechutes des troubles bipolaires sont de trois types :

- Les sels de lithium (gluconate de lithium et carbonate de lithium).
- La carbamazépine.
- Le valpromide.

5.1.1. Lithium

Le traitement préventif des rechutes de psychoses maniaco-dépressives (PMD) et le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque sont les indications premières des sels de lithium. [67] Cependant, le lithium peut également constituer un des traitements de la dépression majeure résistante

au traitement antidépresseur classique et de la schizophrénie notamment dans la forme schizo-affective. [39, 63, 73]

Le lithium semble agir à différents niveaux sur l'activité du système nerveux central, mais à ce jour aucun mode d'action spécifique n'a été objectivé. [73] En effet, plusieurs mécanismes d'action ont été proposés. Celui le plus fréquemment évoqué consiste en une action sur les catécholamines. Le lithium pourrait entraîner une diminution du taux de noradrénaline dans les synapses par diminution de libération ou augmentation de recapture au niveau de la fente synaptique. D'autres hypothèses suggèrent que le lithium pourrait interférer dans la conduction nerveuse en se substituant au sodium ou au magnésium; il pourrait également agir sur le SNC en inactivant l'adénylcyclase, elle-même activée par les neurotransmetteurs. Enfin, le lithium semble avoir un effet potentialisateur sur le système neuronal sérotoninergique. [54]

De point de vue pharmacocinétique, le lithium possède le double avantage de ne pas être métabolisé et d'être facilement dosable. Après administration orale, la résorption par le tube digestif est rapide et proche de 100%. Le lithium ne se lie pas aux protéines plasmatiques, ce qui facilite sa diffusion dans les différents secteurs intra et extracellulaires, au travers du maintien d'un équilibre dynamique. Le lithium franchit mal la barrière hémato-encéphalique, la pénétration dans le SNC est lente et moins importante que dans les autres organes. En revanche, le lithium pénètre plus facilement la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel. L'élimination du lithium est essentiellement rénale (90%). Sa réabsorption est importante (80%) et s'effectue à plusieurs niveaux. [73, 82]

L'inconvénient majeur du traitement par lithium reste la difficulté d'arrêt du traitement. Une étude aux USA sur 257 bipolaires stabilisés par le lithium

montra qu'à l'arrêt du lithium, 50% des patients ont rechuté dans les dix semaines, essentiellement sous forme maniaque. [80]

Les effets secondaires sont dans l'ensemble sans gravité. Seule l'intoxication hyperlithémique peut entraîner une confusion mentale, un coma et la mort. [63]

Les seules contre-indications réelles du lithium sont l'insuffisance rénale, la prescription de salidiurétiques et les processus pathologiques organiques cérébraux. [63]

La grossesse favorise la rechute des troubles bipolaires, pour lesquels le lithium constitue une thérapeutique essentielle. Selon la Food and Drug Administration (FDA), 0,1% des femmes enceintes prennent du lithium (Rosa 1989). De plus, les femmes ayant un épisode maniaque pendant la grossesse ont 50% de risque de développer une psychose du post-partum, qui peut survenir des jours ou des semaines après la naissance. [25] Les changements physiologiques de l'organisme maternel créent des bouleversements dans la cinétique du lithium. Il traverse le placenta et les concentrations fœtales et maternelles sont égales. [78] Pendant la seconde moitié de grossesse, la clairance du lithium augmente de 30 à 50% ; la dose devra donc être augmentée pour rétablir le niveau sérique désiré et maintenir le même effet thérapeutique. [87] Inversement, la chute brutale de la filtration glomérulaire à la délivrance provoque une accumulation de lithium et il faut diminuer à nouveau les posologies.

Les problèmes thérapeutiques soulevés par l'usage du lithium tiennent tant aux risques tératogènes associés à son utilisation au premier trimestre de grossesse, qu'aux troubles variables observés chez les nouveau-nés exposés in utero au lithium en fin de grossesse. [70]

Le traitement par le lithium repose sur le principe d'obtention d'une lithiémie comprise entre 0,6 et 1 nmol/l.

La mise sous traitement par le lithium comporte un bilan préalable où doit surtout être étudiée la fonction rénale : en cas d'insuffisance rénale, il existe un risque de surcharge et d'intoxication hyperlithémique. [63]

5.1.2. Carbamazépine (CBZ) et Valpromide

La CBZ et le valpromide sont considérés comme des alternatives au lithium pour les patientes nécessitant un traitement du trouble bipolaire. Leur indication principale est néanmoins différente. L'indication essentielle de la CBZ est l'épilepsie à l'exception du petit mal; celle du Valpromide est le traitement adjuvant dans les épilepsies avec manifestations psychiatriques. [82]

En ce qui concerne la CBZ, aucune conclusion n'est établie sur le risque abortif, le risque tératogène chez l'homme, le risque toxique pour le fœtus humain ou animal, le nouveau-né, ou la toxicité pour la femme; le risque est signalé mais controversé chez l'animal.

Pour le Valpromide, les données découlent de celles obtenues pour son métabolite, l'acide valproïque. L'utilisation de ce dernier pendant la grossesse a été associée à plusieurs reprises, à des anomalies congénitales (défauts de fermeture du tube neural).

5.2 Risque tératogène

5.2.1. Lithium

Le Lithium est un des seuls psychotropes dont la tératogénicité a été établie. Le risque tératogène chez l'homme et le risque toxique pour le fœtus sont admis et confirmés, bien que le risque tératogène chez l'animal ne soit pas

confirmé ; les effets n'apparaissent qu'à forte dose (anomalies oculaires, fentes palatines). [78]

L'exposition au premier trimestre expose à un risque tératogène, avec principalement une association entre prise de lithium et malformations cardiovasculaires. L'utilisation du lithium pendant le premier trimestre peut en effet provoquer des malformations congénitales cardiaques, notamment la maladie d'Ebstein, cardiopathie congénitale spontanément très rare. [8, 9]

Les études ultérieures, basées sur des méthodes différentes, ont ramené des résultats contradictoires, mais qui tendent tout de même à démontrer la réalité de l'association entre malformations cardiaques et expositions in utero au lithium.

Kallen et Tandberg en 1983, dans une étude cas-temoins, trouvèrent une augmentation d'incidence de mort périnatale et de malformations cardiaques (7%) chez les nouveaux-nés de 350 femmes ayant pris un traitement pour trouble bipolaire. Quand l'incidence d'apparition de malformation du cœur fut examiné en regard de l'exposition à un médicament spécifique, deux femmes maniaco-dépressives sur quatre-vingt n'ayant pas pris de médicament ont eu des bébés avec malformations cardiaques, contre trois sur quarante et un chez les femmes prenant du lithium uniquement et une sur dix-huit chez les femmes prenant du lithium et un autre médicament. Aucune anomalie d'Ebstein ne fut détectée. [36, 39]

Dans l'étude de Cunnif et al. en 1989, aucune malformation cardiovasculaire ne fut détectée parmi 50 enfants exposés au lithium in utero.

De même, une étude de Zalstein et al. en 1990 détermina que parmi 59 enfants ayant une anomalie d'Ebstein qui est très rare et n'apparaît que dans un cas sur 20.000, cette étude suggère que l'association entre prise de lithium et

apparition d'Ebstein n'est pas aussi importante qu'il ne l'avait été suggère au départ. [39]

Enfin, une étude menée aux USA et au Canada par Jacobson en 1992, fit un suivi prospectif de 148 femmes sous lithium pendant la grossesse. Elles furent comparées à un groupe témoin de même taille. Le suivi se fit jusqu'au terme ; 138 des 148 grossesses furent suivies jusqu'en postnatal, la dose moyenne de lithium était de 927mg/j. Le taux de malformations à la naissance fut presque équivalent dans les deux groupes (2,8% dans le groupe de lithium contre 2,4% dans l'autre groupe). Dans le groupe lithium, les malformations ont touché deux fois le tube neural : une hydrocéphalie avec myélomeningocèle (la patiente prenait aussi de la carbamazépine) et un spina bifida. Un troisième enfant malformé avait une méromélie et un quatrième une anomalie d'Ebstein.

Dans le groupe témoin, il fut trouvé une malformation du septum ventriculaire, une luxation de la hanche et une paralysie d'origine cérébrale. [51]

La littérature contient également des cas isolés.

En 1970, Nymgard rapporta le cas d'une femme de 24 ans traitée par lithium 6 mois avant et pendant la grossesse. Le nouveau-né présentait une malformation du conduit auditif de l'oreille droite.

Nora et al. en 1974, rapportèrent le cas de deux femmes ayant pris du lithium pendant toutes les durées des grossesses ; les deux nouveau-nés présentaient une anomalie d'Ebstein.

De même Park et al. en 1980, suivirent le cas d'une femme utilisant du lithium pendant toute la grossesse; son bébé est né avec une anomalie d'Ebstein. [36]

Chez l'homme, le risque est donc controversé. Le risque de toxicité cardiaque apparaît dans de nombreux rapports. Diverses anomalies sont relevées : communication interventriculaire, anomalie d'Ebstein, atrésie mitrale ou tricuspидienne et persistance du canal artériel. [78] Il a été également constaté des anomalies du SNC (hydrocéphalie, méningocèle et spina bifida) et de l'oreille interne. D'après toutes ces études, il semble exister une association entre l'exposition in utero au lithium et l'apparition de malformations cardiaques chez le nouveau-né.

5.2.2. Carbamazépine et valpromide

5.2.2.1. Carbamazépine (CBZ)

Les risques tératogènes liés à la prise de CBZ restent source de controverses. Certaines ont montré une augmentation de l'incidence des malformations en cas d'exposition à la CBZ au premier trimestre de grossesse. [81]

La CBZ a un bon passage placentaire ; les concentrations fœtales sont pratiquement égales aux concentrations maternelles. La molécule se concentre essentiellement dans le rein et le cerveau. Plusieurs types d'anomalies ont été recensés d'après des études ou des cas isolés d'utilisation de la CBZ lors du premier trimestre.

Une association significative entre la prise de carbamazépine au premier trimestre et une diminution du périmètre crânien chez le nouveau-né a été retrouvée.

Hiilesmaa et al. en 1981, ont trouvé une diminution du périmètre crânien dans leur étude : sur un ensemble de 20 enfants nés de mères traitées avec de la

CBZ seule pendant la grossesse, la circonférence moyenne de la tête fut significativement diminuée à la naissance et à 18 mois. [49]

On note aussi une fréquence augmentée d'anomalies de fermeture du tube neural parmi des enfants de mères traitées avec la CBZ pendant la grossesse a été suggérée sur la base d'observations cliniques et de données du Michigan Medicaid.

L'apport d'acide folique diminue le risque, mais ne le supprime pas. [29]

Des cas isolés notèrent d'autres anomalies : défauts de structure orofaciale, malformations cardiaques, hernies inguinales, dysplasies de la hanche, hypospadias et atrésies intestinales.

D'autres travaux concluent au contraire à une absence de danger d'utilisation de la CBZ pendant la grossesse. Dans une étude, les rapports concernant l'utilisation de CBZ lors de 531 grossesses ont été revus (Briggs et al. 1986). Les auteurs ont conclu que l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse ne semble pas causer d'augmentation de l'incidence de défauts chez le nouveau-né. Dans d'autres études aucun effet significatif de l'exposition prénatale à la CBZ ne fut relié à une altération neurologique (Gaily et al. 1990 ; Van der Pol et al. 1991). [39]

Les difficultés de ces études résident dans le fait que la plupart d'entre elles effectuées chez des femmes épileptiques et qu'il existe dans cette population une multiplication par deux ou trois du risque de malformation congénitale. Les études épidémiologiques de malformations chez des enfants de mères ayant pris de la CBZ durant la grossesse sont donc difficiles à interpréter, du fait que l'estimation du risque de l'exposition au médicament peut être modifiée par de nombreux facteurs. [39]

5.2.2.2. Valpromide

Les seules données disponibles découlent de celles obtenues pour l'acide valproïque utilisé dans le cadre de l'épilepsie.

L'acide valproïque expose à un risque d'anomalies du tube neural d'environ 1 à 2% contre 0,1% dans la population générale. Le diagnostic anténatal est possible. Selon des données plus récentes, l'acide valproïque expose à un risque de malformations des membres, de malformations cardiaques, de craniosténoses et d'hypospadias. [29] Pour le valpromide qui se transforme en acide valproïque, le risque semble extrapolable. [43]

5.3 Effets comportementaux

5.3.1. *Lithium*

Les études sur le comportement et les effets à long terme du lithium sur des enfants exposés in utero sont très éparses. Bien que les études de tératogénèse aient été très nombreuses, la littérature reste très imprécise quant aux risques à long terme. La seule étude disponible et valable est celle de Schou et al. en 1976. Dans cette étude le risque a été évalué chez les « bébés lithium » avec un suivi jusqu'à cinq ans. Le groupe contrôle a été constitué par la fratrie des enfants exposés. Lors de ce travail, le suivi de 60 « bébés lithium » n'a pas permis de retrouver une augmentation de la fréquence des anomalies physiques ou psychologiques par rapport à la fratrie. [81] Il faut cependant noter que l'enquête ne reposait que sur les données subjectives de l'interrogatoire maternel et non sur un examen neurologique ou sur des tests comportementaux. [37] Il n'existe actuellement pas d'autres études évaluant le devenir à long terme (adolescence et âge adulte).

Les études existant à ce jour sont donc trop parcellaires pour établir toute conclusion. La seule étude solide réalisée par Schou et al. n'a pas trouvé d'anomalies. Cependant il convient de rester prudent quant au devenir des enfants exposés in utero au lithium.

5.3.2. Carbamazépine et Valpromide

5.3.2.1. Carbamazépine

Au niveau de la tératogenèse comportementale, il existe peu d'études.

Van der Pol et al. en 1991, ont étudié le devenir d'enfants âgés de 6 à 13 ans exposés in utero à la CBZ, en plus d'une évaluation cognitive et comportementale objective, des informations ont été obtenues auprès des parents et des enseignants. La seule différence retrouvée dans le groupe des enfants exposés à la carbamazépine fut une diminution des capacités d'attention. [81]

Une étude plus récente a montré des scores diminués dans les tests cognitifs (Ornoy et al. 1995). Trois enfants sur trente présentaient une altération neurologiques et un retard du développement. Les auteurs n'ont pas contrôlé les quotients intellectuels (Q.I) parentaux, facteur pouvant intervenir dans les résultats. [39]

5.3.2.2. Valpromide

Aucune étude n'est disponible sur les risques à long terme lors de son utilisation.

5.4 Principes de prescription

Lors d'une grossesse, le traitement d'une patiente ayant des troubles bipolaires traitées par le lithium, est délicat, du fait du risque tératogène confirmé de ce produit. Toutes les femmes souffrant de troubles bipolaires traitées par le lithium, devraient être donc, informées du besoin d'élaboration d'un planning de conception. Les règles de conduites sont délicates à établir, tant l'impact d'une grossesse sur la pathologie est variable. Le traitement dépendra de la sévérité de la pathologie. Le risque de rechute n'étant pas négligeable. Il conviendra d'évaluer ce risque avant d'envisager un arrêt des sels de lithium. Pour un degré modeste à modérer, plusieurs auteurs recommandent de diminuer ou d'arrêter totalement le traitement. L'arrêt se fera si possible quelques semaines avant la conception, de manière progressive, avec relais éventuel par d'autres molécules. La substitution par la Carbamazépine, proposée dans les années 80, pose le problème d'un risque d'anomalie de fermeture du tube neural. Afin d'éviter le survenue de cette anomalie, il sera proposé une supplémentation en acide folique (5 mg/j) deux mois avant et un mois après conception. Pendant la grossesse, un apport sera recommandé en vitamine D (1.000 à 1.500 u.i/j) au dernier trimestre, additionné en vitamine K1 (20 mg/j) au 9^{ème} mois. Dans la majorité des cas où le lithium est arrêté au 1^{er} trimestre, il pourra être utilisé à nouveau au 2nd et au dernier trimestre, en diminuant les posologies à l'approche du terme.

Pour d'autres patientes, avec par exemple un historique de troubles récurrents, ou qui deviennent enceintes alors qu'elles sont sous lithium, un arrêt de traitement n'est pas envisageable ; il pourra éventuellement déclencher une ou plusieurs rechutes de la maladie. Le traitement sera adapté avec modifications des posologies (augmentation éventuelle des posologies en fin de grossesse pour maintenir les lithiémies dans la fourchette thérapeutique). Le

contrôle des lithiémies sera fréquent. Le lithium sera arrêté avant l'accouchement et repris après l'accouchement, à posologie réduite. [37]

Enfin, si la grossesse s'est effectuée sous valpromide, les risques éventuels sont ceux de l'acide valproïque. Une supplémentation en folates, une échographie et une amniocentèse seront prévues. Les perturbations possibles de l'hémostase nécessiteront un bilan sanguin complet chez la mère et le nouveau-né.

III. ENQUETE

Compte tenu des éléments précités, il nous a paru intéressant de confronter les données théoriques rapportées par la littérature aux pratiques concrètes des prescripteurs à travers une enquête auprès des professionnels de santé mentale au Maroc.

1. Méthodologie

Dans le cadre de ce travail un questionnaire a été établi, l'objectif recherché étant de recueillir des informations sur le profil de prescriptions des psychotropes chez la femme enceinte durant la grossesse, sachant d'avance que les résultats de cette enquête ne peuvent traduire la réalité mais il s'agirait de déceler une tendance à même de constituer une contribution à la recherche.

Ce questionnaire (annexe) validé après des discussions préliminaires avec des psychiatres, comporte 2 parties :

Une 1^{ère} partie portant sur les différentes formes de psychotropes couplées aux profils de prescriptions : anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques, hypnotiques et normo thymiques.

Une 2^{ème} partie visant à tenter une évaluation du spécialiste à partir de la réalité, terrain des données de la problématique posée à savoir la recherche d'un équilibre difficile entre le bénéfice (pour la mère) et le risque (pour le fœtus) sous-jacent à la thérapeutique suivie.

Ce questionnaire, pour être en phase avec l'objectif premier de ce travail de recherche, tourné essentiellement vers une confrontation entre les données de la littérature inspirées des études réalisées en la matière et la pratique ; ne saurait couvrir les besoins d'analyse du contexte clinique qui requiert une autre approche et un délai d'observation de l'impact de l'attitude du médecin traitant (prescription ou non prescription) sur l'état de santé de la mère et/ou de l'enfant.

Donc ce questionnaire doit être apprécié par rapport aux objectifs ponctuels de ce travail.

Afin de recueillir des informations couvrant un périmètre représentatif de la réalité, l'enquête a couvert :

- Des formations hospitalières relevant des CHU de Rabat et de Casablanca ainsi que l'hôpital psychiatrique de Berrechid,
- Le secteur privé.

Les psychiatres touchés par le questionnaire à l'intérieur du périmètre, sont au nombre de 43.

2. Réalisation

La plupart des psychiatres contactés ont manifesté beaucoup d'intérêt pour ce travail en raison de la complexité de la problématique à tenir en présence de la matière.

En raison de la sensibilité du thème et pour des considérations de disponibilité, certains intervenants se sont montrés réticents en refusant de participer à l'enquête (secteur privé). En outre, d'après les contacts avec les psychiatres, le nombre de cas de patientes présentant des troubles psychiatriques et suivies serait limité.

D'une façon générale et au-delà de ces éléments précités, l'enquête s'est déroulée dans de bonnes conditions et a donné à ce travail une substance et une ouverture sur sa réalité pratique.

3. Résultats et commentaires

Première partie du questionnaire

Nous envisagerons dans un premier temps le reflet général des prescriptions afin d'avoir une vue d'ensemble. Par la suite, nous détaillerons les attitudes de prescriptions de chaque classe thérapeutique et ce pour chaque période (hors grossesse, premier, second et dernier trimestre). Nous nous pencherons également sur les choix des différentes familles chimiques selon les périodes.

✓ Nombre total des prescriptions

Pour toutes les classes thérapeutiques, les prescriptions qui sont très importantes hors grossesse connaissent une baisse très significative au cours du 1^{er} trimestre pour amorcer une tendance à la hausse au cours du 2nd et dernier trimestre. Cependant les variations ne sont quantitativement pas les mêmes selon les familles.

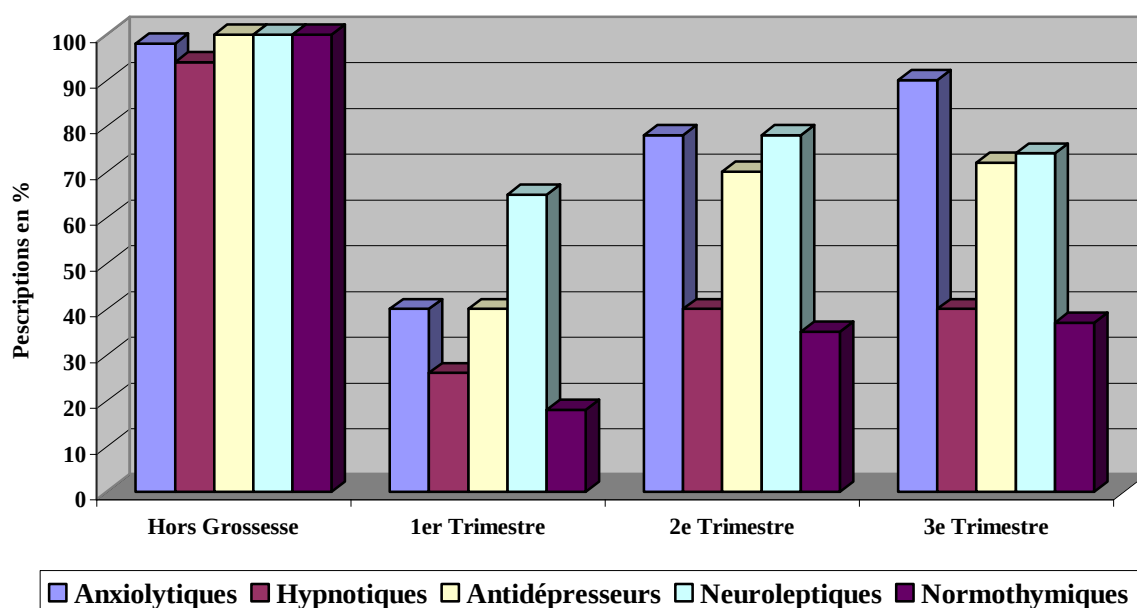


Fig1. : Nombre total des prescriptions des différentes familles des psychotropes.

Anxiolytiques

Les psychiatres les prescrivent dans 98% des cas hors grossesse contre 40% au premier trimestre, 78% au 2^{ème} trimestre et 90% au 3^{ème} trimestre.

Hypnotiques

Ils suivent les mêmes variations, mais avec des pourcentages plus faibles. Prescrits hors grossesse dans 94% des cas, ils sont retrouvés au 1^{er} trimestre dans 26% des cas, au 2^{ème} trimestre dans 40% des cas et au 3^{ème} trimestre dans 40% également.

Antidépresseurs

Hors grossesse, le nombre total des prescriptions est de 100%. Au 1^{er} trimestre 40% des prescriptions sont enregistrées qui passent ensuite à 70% au 2^{ème} et 72% au 3^{ème} trimestre.

Neuroleptiques

Hors grossesse, le nombre total des prescriptions est le même que pour les antidépresseurs (100%). Lors de la grossesse, le total des prescriptions diminue : 65% des cas enregistrés au 1^{er} trimestre, 78% au 2^{ème} trimestre et 74% au dernier.

Normo thymiques

C'est dans cette famille que les différences sont les plus importantes. Hors grossesse, les prescriptions atteignent un total de 100%. Au 1^{er} trimestre, elles chutent à 18%, au 2^{ème} trimestre, elles remontent à 35% et augmentent très légèrement au dernier (37% des cas).

Hors grossesse, les prescriptions des psychotropes sont maximales, quelque soit la classe thérapeutique : les anxiolytiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques et normo thymiques sont très prescrits par rapport aux hypnotiques.

Au 1^{er} trimestre, la baisse des prescriptions est très significative mais variable selon les familles. Les psychotropes les plus diminués sont les normo thymiques (18%), suivies des hypnotiques (26%), des antidépresseurs (40%), des anxiolytiques (40%) et enfin des neuroleptiques (65%).

Ces pourcentages s'expliquent par le fait que les normo thymiques sont particulièrement connus pour avoir un risque tératogène confirmé (notamment le lithium) ; la diminution de leur utilisation est donc logique même si la pathologie traitée est sévère.

Les neuroleptiques également utilisés dans des pathologies psychiatriques complexes et lourdes à traiter, ne subissent la diminution la moins importante. La balance bénéfice/risque d'une poursuite de traitement semble en effet en faveur d'une poursuite de traitement et ceci pour deux raisons :

Le risque tératogène est signalé mais non confirmé pour les familles de neuroleptiques les plus utilisées.

Le risque de rechute de la psychose semble particulièrement néfaste pour le fœtus.

En ce qui concerne les autres familles, les hypnotiques (26%) sont plus diminués que les anxiolytiques (40%) ; ces deux groupes de psychotropes ont en commun la famille des benzodiazépines, pour lesquelles un risque tératogène a été signalé à plusieurs reprises sans être confirmé.

Enfin les antidépresseurs restent utilisés dans 40% des cas.

Au second trimestre, les prescriptions reprennent vue que l'organogenèse étant achevée. Donc on note une augmentation des prescriptions pour toutes les familles anxiolytiques (60%), hypnotiques (30%), antidépresseurs (70%) et normo thymiques (35%).

Au dernier trimestre, les prescriptions sont quantitativement identiques à celles enregistrées au second trimestre. Cependant pour les anxiolytiques on note une légère augmentation qui pourrait être en relation avec les troubles anxieux survenant à cette période de la grossesse.

✓ Analyse interne par famille thérapeutique

Anxiolytiques

Les benzodiazépines restent les molécules les plus prescrites hors grossesse et pendant les trois trimestres. Par contre, l'etifoxine (autres) est la molécule la moins prescrite quelle que soit la période considérée.

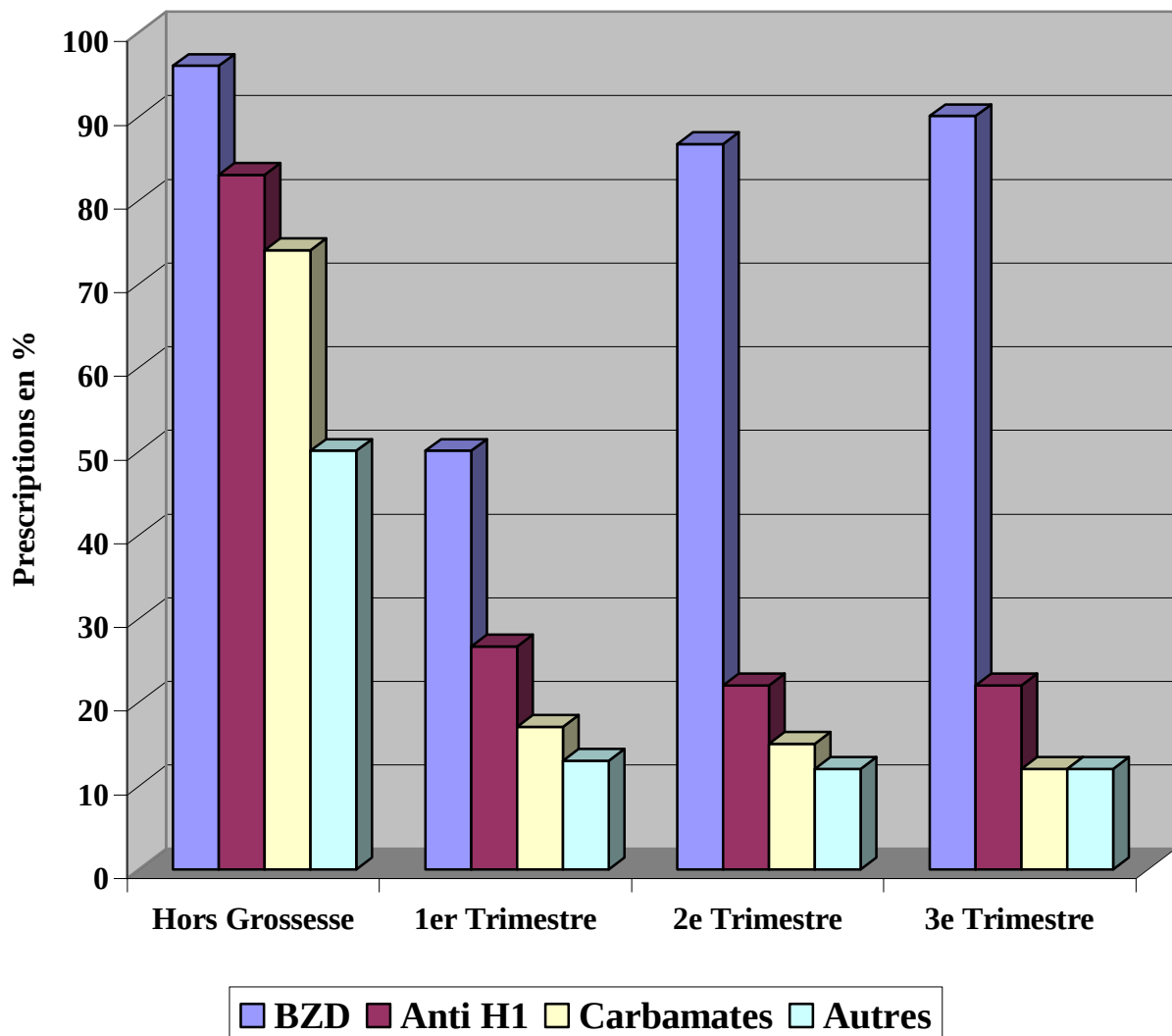


Fig2. : Analyse interne de la prescription des Anxiolytiques

Hors grossesse : toutes les familles sont largement prescrites. Un net détachement des benzodiazépines est observé (96%) par rapport aux autres

familles. Ensuite suivent les antihistaminiques H1 (hydroxyzine) avec un taux de prescriptions de 83%, puis les carbamates avec 74% et enfin les autres (etifoxine) avec 50%.

1^{er} trimestre : on note une baisse considérable des prescriptions pour toutes les familles thérapeutiques. Cependant les benzodiazépines restent toujours les plus prescrites (50%) suivies des antihistaminiques H1 (26%), des carbamates (17%) et enfin les autres molécules (13%).

2^{ème} trimestre : le nombre des prescriptions est augmenté, pour toutes les familles, la période de risque étant dépassé. La prescription des benzodiazépines reste majoritaire pendant cette période (86%), suivie de celle des anti H1 (22%), des carbamates et enfin les autres (etifoxine).

3^{ème} trimestre : les prescriptions semblent rester presque identiques au 2nd trimestre. Pour les benzodiazépines, il a été noté une légère augmentation des prescriptions, ceci peut surprendre en regard des diminutions constatées au 1^{er} trimestre, cela montre en effet que si la crainte du risque tératogène malformatif est bien présente, celle de la survenue d'un sevrage ou d'une intoxication est beaucoup moins évidente. Cette attitude s'explique probablement par le fait que l'apparition d'un risque malformatif est bien évidemment plus difficile à gérer qu'un risque néonatal qui même s'il est sévère, reste transitoire dans la plupart des cas.

L'importance des prescriptions des benzodiazépines hors grossesse pourrait être justifiée par le fait qu'elle constitue le traitement de choix de l'anxiété. Elles sont utilisées depuis longtemps à cet effet et leur pharmacologie est parfaitement connue pendant la grossesse puisqu'elles sont les seules à bénéficier d'un recul important et d'études relativement fiables en matière de tératogénicité.

Le peu d'études de tératogénicité concernant le méprobamate et le manque d'informations sur les antihistaminiques H1 fait que les médecins les prescrivent en deuxième choix après les benzodiazépines.

Neuroleptiques

Les neuroleptiques sont les psychotropes utilisés dans le traitement des psychoses, pathologies sévères, nécessitant un traitement à long terme. La survenue d'une grossesse dans ce contexte est une situation difficile à gérer.

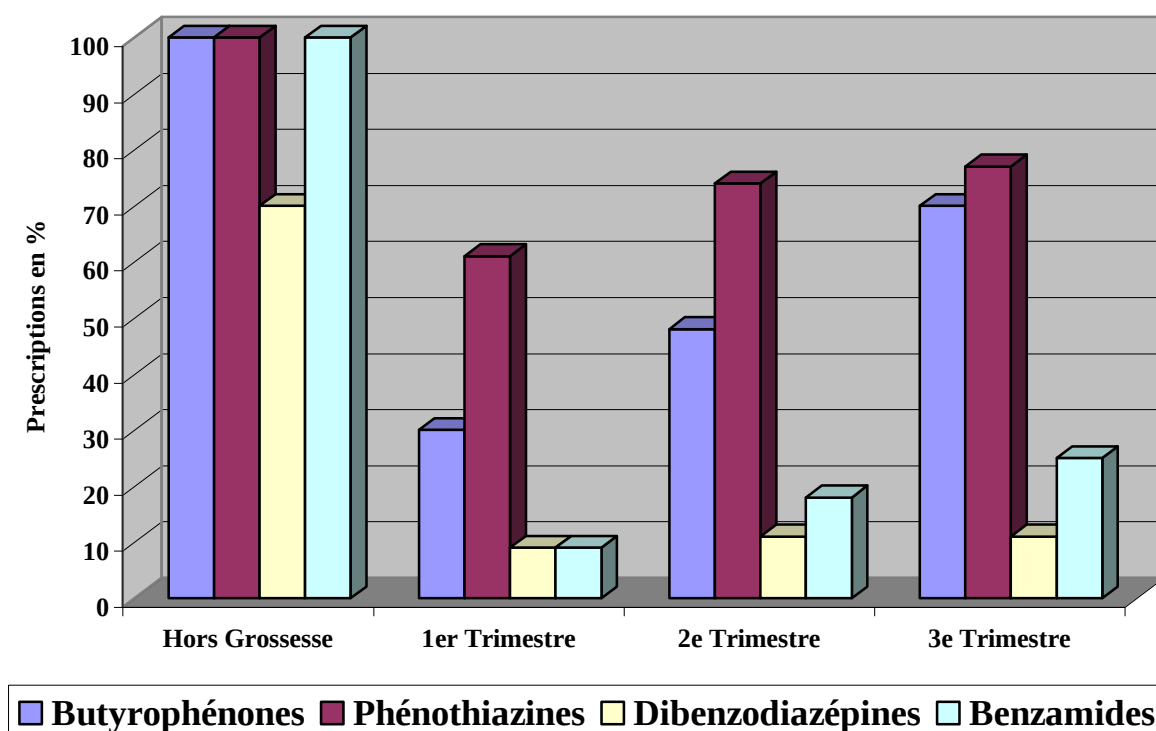


Fig.3 : Analyse interne de la prescription des Neuroleptiques

Hors grossesse : toutes ces familles chimiques sont prescrites avec une prédominance des butyrophénones (100%) et des phénothiazines (100%).

En ce qui concerne les variations selon les différents trimestres de grossesse, les neuroleptiques sont les psychotropes les plus prescrits pendant la grossesse.

On peut même noter que les phénothiazines sont fortement utilisées au dernier trimestre. Pourtant, même si les risques néonataux sont d'incidence

faible, ils restent à surveiller, car si les effets atropiniques, les troubles de la vigilance ou les troubles respiratoires sont transitoires, les syndromes extrapyramidaux peuvent résister chez le nouveau-né.

1^{er} trimestre : toutes les familles chimiques connaissent une diminution significative de leurs prescriptions qui remontent légèrement au 2^{ème} trimestre.

Ces prescriptions remontent légèrement au dernier trimestre : seules les prescriptions des butyrophénones et des benzamides augmentent, les autres restent stables.

Pendant la grossesse, les phénothiazines occupent la première place des prescriptions suivies des butyrophénones et des benzamides, alors que les benzodiazépines restent les moins prescrites. Ceci s'explique par la tendance des médecins à privilégier la prescription des anciennes molécules, phénothiazines notamment et éviter les nouveaux antipsychotiques pour lesquels le recul reste faible pendant la grossesse et qui restent généralement utilisés qu'en deuxième intention.

En terme de molécules, la chlorpromazine reste la molécule la plus prescrite au cours de la grossesse suivie de l'halopéridol.

Antidépresseurs

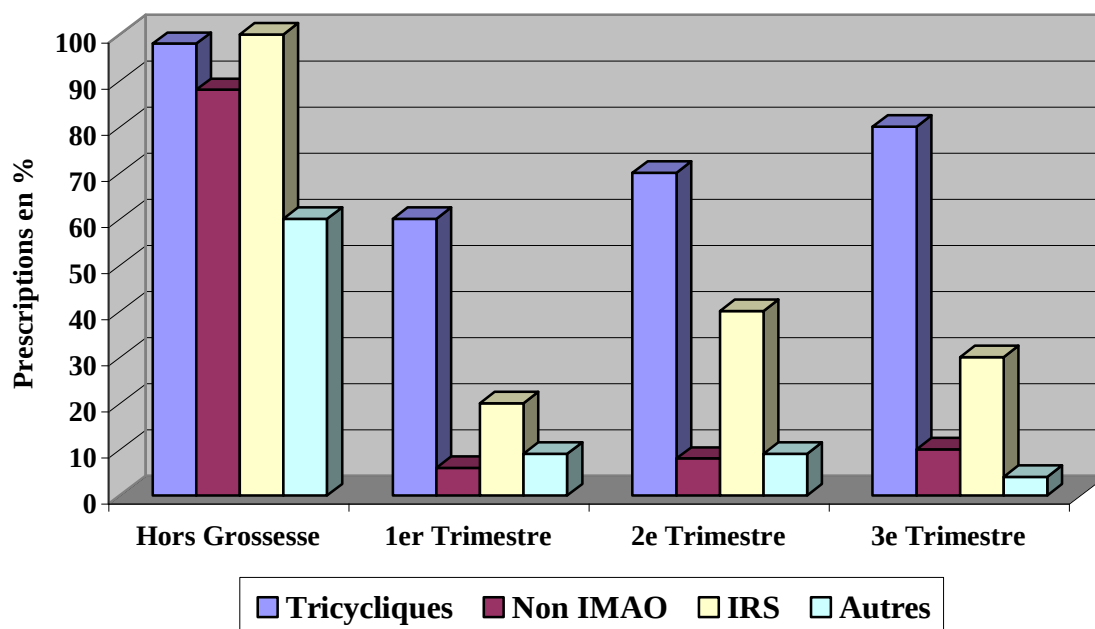


Fig.4 : Analyse interne de la prescription des Antidépresseurs

Hors grossesse : toutes les familles sont prescrites avec prédominance des imipraminiques (98%) et les IRS (100%) par rapport aux autres antidépresseurs.

Lors de la grossesse , c'est la prudence qui guide le choix thérapeutique en orientant les prescriptions vers les anciennes molécules mieux connues, à savoir les tricycliques, même si tout risque n'est pas écarté à leur sujet.

Les nouveaux antidépresseurs passent en second plan ; cependant, ils sont tout de même préférés par un grand nombre de prescripteurs malgré leur recul très faible par rapport à la grossesse. S'agissant de fluctuations observées à chaque trimestre, elles restent identiques aux schémas précédents (diminution de prescription au 1^{er} trimestre, reprise au second et presque maintien au dernier trimestre).

La même conclusion s'impose ; le risque de l'utilisation des imipraminiques pendant la grossesse semble être réduit pour les prescripteurs aux risques tératogènes tandis que les risques comportementaux passent au second plan. Pourtant, l'utilisation des imipraminiques au dernier trimestre n'est pas sans effets sur le nouveau-né. Le risque néonatal est admis dans la littérature ; il consiste en une toxicité combinée de l'effet anticholinérgiques de la molécule et du risque de sevrage à la naissance.

Selon cette enquête, la clomipramine est la molécule la plus prescrite pendant la grossesse suivie de l'amitriptyline.

Les hypnotiques

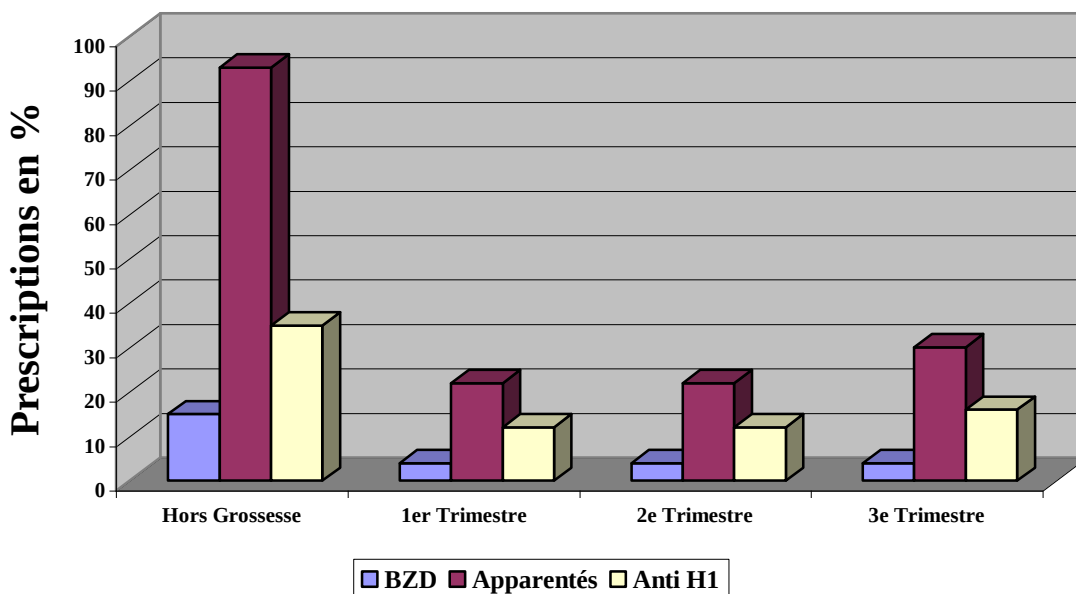


Fig.5 : Analyse interne de la prescription des Hypnotiques

Hors grossesse : toutes les familles sont prescrites avec une prédominance des hypnotiques atypiques (apparentés) (93%) à savoir le zolpidem et le zopiclone. Ces nouvelles molécules sont très utilisées à l'heure actuelle à cause de leur maniabilité.

Pendant la grossesse, les nouvelles molécules sont les plus prescrites par rapport aux antihistaminiques H1 (Anti H1) et aux benzodiazépines (BZD). Cette attitude est anormale, les nouvelles molécules n'ayant que très peu de recul et donc il semblerait très imprudent de les utiliser chez la femme enceinte.

Là aussi, il a été constaté une augmentation des prescriptions au cours du 3^{ème} trimestre pour les hypnotiques atypiques et les anti H1. Donc, les risques comportementaux sont moins pris en compte par les prescripteurs.

Les molécules les plus prescrites pendant la grossesse restent le zolpidem en premier lieu suivi du zopiclone et de l'alimémazine (anti H1).

Normo thymiques ou thymorégulateurs

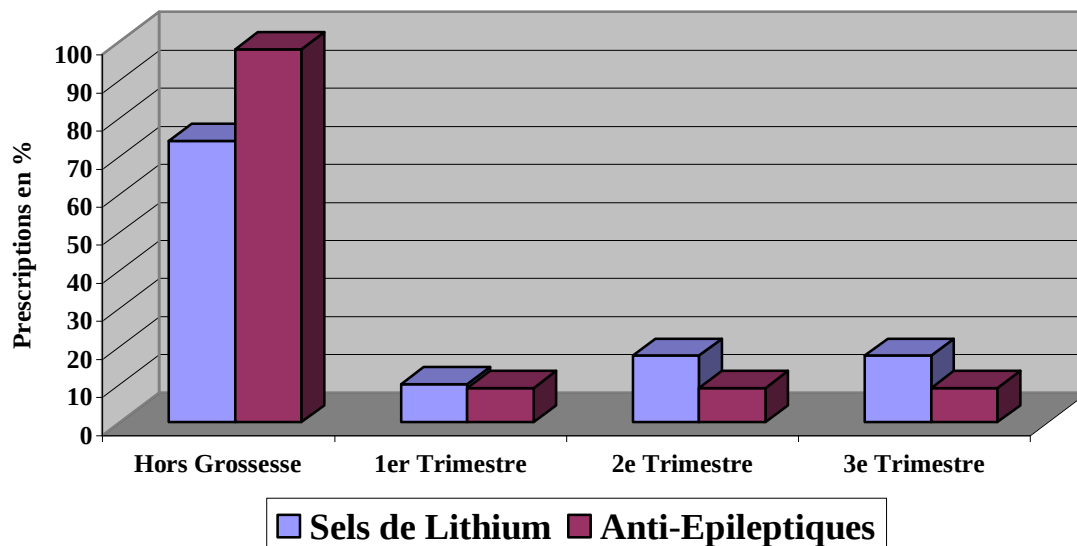


Fig.6 : Analyse interne de la prescription des Normo thymiques ou Thymorégulateurs

Hors grossesse : on note une prescription importante des antiépileptiques (98%) suivie de celle des sels de lithium (74%).

Pendant la grossesse : il a été enregistré une très importante chute des normo thymiques au cours du premier trimestre : 10% pour les sels de lithium et 9% pour la carbamazépine (antiépileptique); ceci traduit la haute prudence des praticiens face à la prescription de ces molécules confirmées tératogènes pendant la grossesse.

Au dernier trimestre : les prescriptions de lithium ne sont pas diminuées par rapport au second trimestre et ils sont même identiques (17.5%). Pourtant, le lithium peut être responsable d'une toxicité néonatale qui se traduit par des

dysfonctionnements cardiaques, hépatiques et neurologiques (léthargie, hypotonie).

Deuxième partie du questionnaire

Le cas des femmes enceintes qui consultent pour un trouble psychiatrique n'est pas fréquent :

- 80% des psychiatres affirment recevoir en consultation un nombre de femmes enceintes inférieur à 10 par an,
- 17% des psychiatres affirment recevoir en consultation un nombre de femmes enceintes entre 10 et 30 par an,
- 13% des psychiatres affirment recevoir en consultation un nombre de femmes enceintes entre 30 et 60 par an.

La majorité des femmes suivant un traitement psychiatrique ne consultent que pendant la grossesse et non pas avant :

- 70% des femmes consultent pendant la grossesse,
- 30% des femmes consultent avant la grossesse.

Face à une femme sous traitement psychiatrique et souhaitant une grossesse, la majorité des psychiatres se proposent de :

Baisser progressivement et au maximum la posologie, voire arrêter le traitement en fonction du produit et du pronostic évolutif avec haute surveillance et éventuelle prévention d'une rechute.

Réadapter le traitement en donnant la préférence aux molécules les plus anciennes avec si possible pas de traitement au premier trimestre (surtout avec les normo thymiques)

En effet la décision est difficile à prendre et dépend de plusieurs facteurs ; la typologie et la gravité du trouble, sa catégorisation dimensionnelle et le désir de grossesse, nombre d'enfants...

En cas de troubles psychiatriques gravidiques, l'attitude est différente selon la nature du trouble et la période de grossesse :

- Au cours du premier trimestre, la psychothérapie peut suffire pour traiter les troubles psychiques mineurs, qui s'appuie sur l'écoute, l'information, la dédramatisation et la verbalisation des conflits psychiques liés à la grossesse.

- Au cours du deuxième et troisième trimestre, si les troubles sont majeurs, le traitement s'impose et le choix se fera sur les molécules préjugées non tératogènes. Une monothérapie est vivement souhaitable et on préconise aussi les médicaments ayant une demi-vie courte.

D'après les psychiatres, devant toute grossesse, la prudence est de rigueur. Mais il faut adapter l'attitude de prescription en fonction de l'importance des troubles et il faut traiter cas par cas.

Rien ne prouve encore à ce jour, l'effet tératogène des psychotropes ; cependant, la prudence reste la règle, l'évaluation du rapport bénéfice/risque face aux psychotropes reste toujours posée devant une femme enceinte.

Quelle priorité : la mère ou l'enfant ?

Conclusion

L'enquête donne un aperçu des habitudes de prescriptions des psychotropes en milieu hospitalier et dans le secteur privé chez la femme au cours de la grossesse. Il est important de rester prudent dans toute conclusion, les résultats ne donnant que des intentions de prescription.

Des points importants sont à relever. En premier, il semble que le sujet de l'enquête reste préoccupant. Parmi toutes les réponses obtenues, de nombreuses étaient assorties d'avis encourageants et de demandes de résultats. Il semble que les prescripteurs manquent de données concrètes sur l'effet des médicaments lors de la grossesse.

Grâce aux études de tératogénicité, les prescripteurs restent informés du risque éventuel d'un médicament sur le fœtus. Cela se retrouve uniformément dans tous les résultats par une nette diminution des prescriptions de tous les psychotropes au 1^{er} trimestre (la diminution étant plus ou moins forte selon le degré de la pathologie à traiter). Paradoxalement à cette crainte du risque malformatif, la répercussion des données sur les risques comportementaux semble très faible et ce quelque soit la famille des psychotropes. Malgré un nombre d'études relativement important sur ces effets, l'impact au niveau de la pratique n'est pas significatif.

Quant aux molécules utilisées, il ressort une nette préférence des anciennes molécules aux nouvelles. Car bien connues et très étudiées.

4. Discussions

Afin d'évaluer les prescriptions des psychotropes chez la femme enceinte, nous avons mené une enquête auprès des psychiatres au sein des formations hospitalières des CHU de Rabat, de Casablanca et de l'hôpital psychiatrique de Berrechid, ainsi qu'aux psychiatres exerçant à titre privé.

Le nombre de praticiens touché par notre enquête est de 43.

Ceci nous a permis de recueillir des résultats que nous allons les comparer avec d'autres travaux.

✓ Les anxiolytiques :

Selon notre enquête, les psychiatres les prescrivent dans 98% des cas hors grossesse contre 40% des cas au premier trimestre, 78% des cas au 2^{ème} trimestre et 90% des cas au 3^{ème} trimestre.

Une enquête menée par ZUEDDAR B. en 2002 au Maroc, [88] a noté qu'il y a une prescription des anxiolytiques dans 100% des cas hors grossesse, 64% des cas au premier trimestre, 87% au 2^{ème} trimestre et 94% au 3^{ème} trimestre.

On note la prédominance de la prescription des BZD hors grossesse et pendant ses trois trimestres, par rapport aux autres molécules (Anti H1, carbamates,...). Ceci a été confirmé par différentes études ; ELEFANT E., ROUX C. [35], HAFFEN E., SECHTER D. [46] qui ont conclu que parmi tous les anxiolytiques, seules les BZD bénéficient d'un recul important et d'études relativement fiables en matière de tératogénicité. Le risque tératogène, s'il existe, est trop faible pour pouvoir ressortir du bruit de fond, soit 2 à 3% des malformations dans la population générale. Mais le doute persistant, les auteurs recommandent de ne prescrire des anxiolytiques qu'en cas d'indication formelle [17].

✓ Les hypnotiques :

Ils sont prescrits dans 94% des cas hors grossesse, retrouvés au 1^{er} trimestre dans 26% des cas, au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre dans 40% des cas.

ZUEDDAR B. [88], a confirmé nos résultats mais avec des pourcentages plus faibles.

Hors grossesse ; toutes les molécules sont prescrites avec une prédominance des hypnotiques atypiques (apparentés). Ces nouvelles molécules sont très utilisées à l'heure actuelle à cause de leur maniabilité.

En ce qui concerne la grossesse, les nouvelles molécules sont les plus prescrites par rapport aux Anti H1 et aux BZD. Cette attitude est anormale, car ces molécules n'ayant que très peu de recul et il semblerait donc très imprudent de les prescrire pour une femme enceinte. Ceci a été appuyé par PAES M., KTIOUET J. [71] qui ont conclu que les risques comportementaux sont moins pris en compte par les prescripteurs.

✓ Les antidépresseurs :

Hors grossesse, le nombre total des prescriptions est de 100%. Au 1^{er} trimestre 40% des prescriptions sont enregistrées qui passent ensuite à 70% au 2^{ème} et 72% au 3^{ème} trimestre.

Selon ZUEDDAR B. [88] ; hors grossesse le taux de prescriptions des antidépresseurs est de 100%, au 1^{er} trimestre on note 64% des prescriptions, 90% des cas sont enregistrées au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre.

En terme de molécules, se sont les imipraminiques qui occupent le premier rang dans la prescription chez une femme enceinte. Il semble selon la plupart des auteurs, que ces dernières devraient être utilisés plutôt que les IMAO et les nouveaux antidépresseurs, pour lesquels il est à déplorer un manque de données pendant la grossesse. [12]

Bien que la fluoxétine soit un des antidépresseurs les plus prescrits actuellement, sa sécurité d'emploi pendant la grossesse n'est pas établie. Elle n'est pas tératogène en laboratoire, mais du fait de données très éparses, le laboratoire a préféré déconseiller son utilisation pendant la grossesse. De plus, notons que le métabolite de la fluoxétine qui est la norfluoxétine, s'accumule de façon importante dans l'organisme. De ce fait BAVOUX F., ELEFANT E. [12,33] ont confirmé que la fluoxétine n'est pas le traitement de choix pour la 2^{ème} partie de la grossesse.

✓ Les neuroleptiques :

Hors grossesse, on a constaté que le nombre des prescriptions enregistrées est de 100%. Lors de la grossesse on enregistre une diminution de leur prescription ; 65% des cas au 1^{er} trimestre, 78% des cas au 2^{ème} trimestre et 74% des cas au 3^{ème} trimestre.

Selon ZUEDDAR B. [88], 100% des prescriptions sont signalées hors grossesse, alors qu'au cours de la grossesse le total des prescriptions diminue, bien qu'il reste important au regard des familles précédentes : 80% des cas enregistrées au 1^{er} trimestre, 87% au 2^{ème} trimestre, et 80% au 3^{ème} trimestre.

Pendant la grossesse, les phénothiazines occupent la première place des prescriptions suivies des butyrophénones et des benzamides, alors que les benzodiazépines restent les moins prescrites. COHN L. S. [26], explique ceci par la tendance des médecins à privilégier la prescription des anciennes molécules, phénothiazines notamment et éviter les nouveaux antipsychotiques pour lesquels le recul reste faible pendant la grossesse et qui restent généralement utilisés qu'en deuxième intention.

✓ Les normo thymiques ou les thermorégulateurs :

C'est dans cette famille que les différences sont les plus importantes. Hors grossesse, les prescriptions atteignent un total de 100%. Au 1^{er} trimestre, elles chutent à 18%, au 2^{ème} trimestre, elles remontent à 35% et augmentent très légèrement au dernier trimestre à 37% des cas.

ZUEDDAR B. [88], a confirmé nos résultats avec des valeurs quasi similaire que les nôtres.

On a enregistré au premier trimestre de la grossesse, une chute importante des normo thymiques ; 10% pour les sels de lithium et 9% pour les anti-épileptiques, ceci traduit la haute prudence des praticiens face à la prescription de ces molécules confirmées tératogènes par FERRAND M.et col. [37], et BAVOUX F., BODIOU C. [8] pendant la grossesse.

Au dernier trimestre, les prescriptions de lithium ne sont pas diminuées par rapport au second trimestre et ils sont même identiques. Pourtant, le lithium peut être responsable d'une toxicité néonatale qui se traduit par des dysfonctionnements divers, confirmés par différents auteurs [78, 51, 39, 36].

CONCLUSIONS

La grossesse pose des problèmes de choix en terme de traitements médicamenteux. Il s'agit de mettre en balance l'amélioration clinique d'une patiente, sans pour autant causer de dommages sur le fœtus. Les psychotropes constituent une réelle difficulté à cet égard ; il existe des pathologies sévères, nécessitant un traitement continu.

Certains traitements ne sont pas dépourvus de risques pour le fœtus ou le nouveau-né, même si, dans la plupart des cas, ces risques restent supposés ou insuffisamment évalués. Les études en clinique humaine sont peu nombreuses et l'extrapolation des données obtenues chez l'animal est délicate ; les alternatives sont donc réduites.

En ce qui concerne la mise en place ou la poursuite d'un traitement anxiolytique ou hypnotiques, quelques règles de conduite ont été proposées. Si un traitement est indispensable, l'utilisation des benzodiazépines apparaît préférable par rapport aux autres familles, du fait d'une meilleure connaissance de leurs effets indésirables lors de la grossesse. Néanmoins, même si les risques tératogènes de ces molécules ne sont pas confirmés, leur recours doit être pleinement justifié (anxiété ou insomnie rebelle), du fait des risques comportemental éventuels.

La plupart des auteurs recommandent de privilégier des benzodiazépines anciennes, de demi-vie intermédiaire ou courte, sans métabolite actif et peu lipophiles ; la durée du traitement sera la plus courte possible (surtout en fin de grossesse), avec arrêt progressif avant l'accouchement pour éviter un sevrage maternel et fœtal. Certains auteurs préconisent l'utilisation de l'oxazépan (demi-vie courte et pas de métabolite actif), en prises ponctuelles et modérées.

S'il y a eu de benzodiazépines en fin de grossesse, il sera nécessaire de surveiller l'apparition éventuelle d'une intoxication et/ou d'un syndrome de sevrage qui, selon certains, serait majoré avec l'oxazépan. L'accueil du

nouveau-né par une équipe pédiatrique sera prévu, avec examen neurologique, surveillance de son comportement et de la succion.

L'utilisation d'autres anxiolytiques ou hypnotiques (antihistaminiques, carbamates, nouveaux hypnotiques) est déconseillée, en raison de l'insuffisance de données à ce jour sur leurs effets éventuels sur le fœtus.

Pour plusieurs auteurs, la dépression pendant la grossesse devrait d'abord être traitée activement par psychothérapie. L'intervention des médicaments doit être réservée aux cas les plus sévères.

Si un traitement est indispensable, il sera envisagé sur une courte période, à posologie progressive. L'arrêt sera progressif également, en diminuant les posologies progressivement dans le dernier mois de grossesse.

Le choix des molécules semble restreint ; même si l'utilisation des nouveaux antidépresseurs (fluoxétine et dérivés) est majoritaire actuellement dans la population générale, ils seront évités lors de la grossesse, en raison d'un manque de recul suffisant sur leurs effets tératogènes et comportementaux.

L'utilisation des IMAO est évidemment à proscrire.

C'est pourquoi les imipraminiques seront préférés lors de la grossesse. Parmi eux, seules l'imipramine et l'amitriptyline ont été longuement étudiées ; cependant, aucune molécule ne garantit une absence totale de risque malformatif ou comportemental.

En cas de traitement en fin de grossesse, la différence de choix pourra s'effectuer en regard des risques anticholinergiques de chaque molécule.

En cas de résistance au traitement médicamenteux, l'alternative de traitement par électrochocs en début de grossesse reste controversée.

En ce qui concerne l'utilisation de neuroleptiques, le risque médicamenteux doit être replacé dans le contexte d'une situation globale, qui concerne souvent une pathologie chronique sévère. Les neuroleptiques sont réservés au traitement des psychoses réclamant une thérapeutique continue.

La découverte d'un premier épisode psychotique pendant une grossesse requiert une évaluation minutieuse, de manière à connaître les causes de l'apparition du trouble. Pour une patiente psychotique chronique déjà sous traitement, un arrêt mène au risque de décompensation, qui entraîne généralement une reprise du traitement, peut être même à doses plus élevées. Il conviendra donc d'évaluer le risque de survenue de ces rechutes avant d'élaborer la stratégie thérapeutique. Idéalement, les neuroleptiques seront arrêtés au premier trimestre ; si cela se révèle impossible, le traitement sera maintenu (monothérapie si possible) à posologie réduite, sans produits retardés et sans correcteurs anticholinergiques.

Ni les données expérimentales, ni les études cliniques réalisées par la suite pour les chefs de file des neuroleptiques n'ont permis de garantir une absence de risque. La seule réserve de prescription est donc la limitation aux prescriptions de dérivés les plus anciens, censés être mieux connus. Le choix semble se porter vers les phénothiazines ou les butyrophénones, molécules les plus étudiées à l'heure actuelle. Il semble à ce jour, qu'aucun risque morphologique spécifique des phénothiazines n'a été mis en évidence. Néanmoins, une incertitude demeure en ce qui concerne leurs éventuels effets toxiques fœtaux. Ainsi, la diminution des posologies deux semaines avant l'accouchement sera nécessaire pour prévenir les manifestations néonatales. Quoiqu'il en soit, il faudra prévoir l'accueil du nouveau-né et surveiller les fonctions digestives.

Quant aux autres composés, les études effectuées jusqu'à ce jour ne sont pas assez nombreuses pour établir des conclusions. Quelque soit l'option du

traitement choisie, le traitement de la mère sera plus facile quand il y a une relation précédente avec la patiente, les connaissances de ces capacités et de son environnement. Le maintien d'un soutien psychothérapeutique renforcé pendant et après la grossesse apparaît indispensable.

Le traitement d'une femme enceinte ayant des troubles bipolaires traitées par le lithium, est délicat, du fait du risque tératogène confirmé de ce produit. Toutes les femmes souffrant de troubles bipolaires traitées par le lithium, devraient être donc, informées du besoin d'élaboration d'un planning de conception. Les règles de conduites sont délicates à établir, tant l'impact d'une grossesse sur la pathologie est variable. Le traitement dépendra de la sévérité de la pathologie. Le risque de rechute n'étant pas négligeable. Il conviendra d'évaluer ce risque avant d'envisager un arrêt des sels de lithium. Pour un degré modeste à modérer, plusieurs auteurs recommandent de diminuer ou d'arrêter totalement le traitement. L'arrêt se fera si possible quelques semaines avant la conception, de manière progressive, avec relais éventuel par d'autres molécules. La substitution par la carbamazépine, proposée dans les années 80, pose le problème d'un risque d'anomalie de fermeture du tube neural. Afin d'éviter le survenue de cette anomalie, il sera proposé une supplémentation en acide folique. Pendant la grossesse, un apport sera recommandé en vitamine D additionné en vitamine K1 au 9^{ème} mois. Dans la majorité des cas où le lithium est arrêté au 1^{er} trimestre, il pourra être utilisé à nouveau au 2nd et au dernier trimestre, en diminuant les posologies à l'approche du terme.

Si la grossesse s'est effectuée sous valpromide, les risques éventuels sont ceux de l'acide valproïque. Une supplémentation en folates, une échographie et une amniocentèse seront prévues. Les perturbations possibles de l'hémostase nécessiteront un bilan sanguin complet chez la mère et le nouveau-né.

Quelle que soit la pathologie, la 1^{ère} étape sera donc, une évaluation du trouble, afin de déterminer si un traitement psychotrope peut être évité. Si ce n'est pas le cas, le choix d'un médicament nécessitera une bonne connaissance de ses risques (tératogène, comportemental et toxique) vis-à-vis du fœtus et du nouveau-né. La prescription lors d'une grossesse devra toujours s'effectuer en différenciant les risques inhérents de chaque trimestre. Même si ceux-ci ne sont pas confirmés dans la plupart des cas, il faut garder à l'esprit que l'absence de risque clair n'implique pas la sécurité totale d'emploi.

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIES

- 1. ABADIE P., DOLLFUS S.**
Neuroleptiques : principes, règles d'utilisation.
Revue du praticien, 1999, n° 49, 2135-2144
- 2. ABDELKADER EL JABRI**
Le bon usage des benzodiazépines.
L'officinal, 2001, n° 26, 17-30
- 3. ALTSHULER LL., COHEN L, SZUBA MP., BURT VK., GITLIN M., MINTZ J.**
Pharmacology management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines.
Am. J. Psychiatry, 1996; n°153: 592-606
- 4. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS**
Committee on drugs: use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn.
Pediatrics, 2000 ; n° 105 : 880-7
- 5. BAILLY D., CHOULY DE LENCLAVE M.**
Anxiolytiques : principes et règles d'utilisation.
Revue du Praticien., 1999, n° 49, 1465-1471
- 6. BARNAS C., BERGANT A., HUMMER M., SARIA A., FLEISCHHACKER W.**
Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid and breast milk.
Am. J. Psychiatry, 1994, 151, n° 6, 945
- 7. BATTAS O.**
Les psychotropes et la grossesse.
Espérance médicale, 1999, tome 6, n° 56, 586-589
- 8. BAVOUX F, BODIOU C., ELEFANT E.**
Médicament du système nerveux central et bébé.
Neuropsychiatrie de l'enfance, 1991, 39, 10, 457-468
- 9. BAVOUX F., ELEFANT E.**
Médicaments et grossesse.
Dans : TOURNAIRE M. mises a jour en gynécologie et obstétrique. Paris, Diffusion Vigot, 1987, 287-345

10.BAVOUX F., ELEFANT E.

Effets indésirables des médicaments au cours de la grossesse : règles régissant la prescription des médicaments dans ce cas.

Revue du Praticien, 1989, 39, n° 10, 873-882

11.BAVOUX F., THIERRY M.

Psychotropes et grossesse, usage à haute dose : risque fœtale et néonatal.

Lettre du gynécologue, 2001, n° 265, 25-27

**12.BAVOUX F., VAUZELLE-GARDIER C., COURNOT M,
MERABTENE F., ELEFANT E.**

Les psychotropes dans le cadre de la grossesse chez des femmes bipolaires : données pratiques par groupe de médicaments.

Actual. Méd. Int. Psychiatrie, 1996, 13, n° 194, 3245-3248

**13.BAVOUX F., VAUZELLE-GARDIER C., COURNOT M,
MERABTENE F., ELEFANT E.**

Les psychotropes dans le cadre de la grossesse chez des femmes bipolaires : particularités et précautions d'emploi.

Actual. Méd. Int. Psychiatrie, 1996, 13, n° 193, 3229-3232

14.BERLAND M.

Médicaments et puerpéralité.

Les dossiers de l'obstétrique, 1993, n° 1993, n° 202, 3-5

15.BERTHENOD M., FREDERICH A.

Les nouveaux-nés de mère psychotique.

Pédiatrie, 1989, 44, 613-619

16.BOOG G.

Prise en charge des malformations fœtales.

Revue du. Praticien, 1995, 45, 1758-1786

17.BOSSAD N., EVRARD M. C., DESCOTES J., EVREUX J.

Benzodiazépines et grossesse.

Lyon pharmaceutique, 1987, 38, n° 5, 281-283

18.BOULENGER J. PH., ZARIFIAN E.

Anxiolytiques.

Pharmacologie clinique. Base de la thérapeutique. 2° éd. Paris : expansion scientifique Française, 1988, 1233-1248

19. BOUVENOT G., VRAY M.

Essais cliniques. Théorie, pratique et critique. 2° éd.
Paris : Médecines Sciences / Flammarion, 1996, 1-7

20. BOUVET J., RAFFAITIN F.

Psychotropes et grossesse.
Information psychiatrique, 1986, vol. 62, n° 6, 759-766

21. BRIGGS GG., FREEMAN RK., YAFFE SJ.

Drugs in pregnancy and lactation.
Baltimore: Williams and Wilkins, 4th éd, 1994

22. BROSSET A., NOUAILLE Y., MERLE L.

Danger des médicaments et vaccins au cours de la grossesse.
EMC, obstétrique 5048 M10, 199

**23. CHRISTINA D. CHAMBERS, PH.D., M.P.H., SONIA
HERNANDEZ-DIAZ, M.D., DR.P.H., LINDA J. VAN MARTER,
M.D., M.P.H., MARTHA M. WERLER, SC.D., CAROL LOUIK,
SC.D., KENNETH LYONS JONES, M.D., AND ALLEN A.
MITCHELL, M.D.**

The new England Journal of Medecine (NEJM)
Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary
Hypertension of the Newborn
February 9, 2006, Vol. 354:579-587, number 6.

24. CLAUDE J. –R.

Investigations toxicologiques pour un nouveau médicament.
Pharmacologie clinique Base de la thérapeutique. 2° ed. Paris : Expansion
scientifique Française, 1988, 3-13

25. COHEN L. S.

Traitement des troubles de l'humeur : Prophylaxie des femmes bipolaires
durant la grossesse et le post-partum.
Inform. Pshychiat, 1994, n° 10, 869-871

26. COHN L.S., HELLER V.L., ROSENBAUM J.F.

Treatment Guidelines for psychotropic drug use in pregnancy.
Psychosomatics, 1989, 30, n° 1, 25-33

- 27.COLONNA L., COSTENTIN J., LEMOINE J.M.**
Antidépresseurs imipraminiques et apparentés.
Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique. 2° éd. Paris :
Expansion
Scientifique Française, 1988, 1249-1263
- 28.DEMASE-MICHEL C., LAPEYRE-MESTRE M.**
Tératologie et embryopathies.
Revu du Gynécologue, 1993, 1, 7-8, 409-426
- 29.DERVAUX A., SANA M., BAVOUX F.**
Psychoses chroniques, psychotropes et grossesse.
L'information psychiatrique 2005 ; 81 :151
- 30.EL AMRANI S.**
Les anxiolytiques.
Les cahiers du Médecin, 1999, Tome II, n° 22, 29-32
- 31.EL ARMANI S.**
Les neuroleptiques.
Les cahiers du Médecin, 2000, Tome III, n° 28, 29-32
- 32.EL MOUATACIM K., ABOULFALAH A, ZINOUN N., NOUN M,
SAMOUH, HIMMI A.**
La prescription médicamenteuse chez la femme allaitante.
Les cahiers du Médecin, 2001, Tome IV, n° 40, 33-36
- 33.ELEFANT E., BAVOUX F., VAUZELLE-GARDIER C., COURNOT
M.-P ASSARI-MERABTENE, F.**
Psychotropes et grossesse.
J. Gynécol. Obstet. Biol. Repord., 2000, 29 (suppl. n° 1) 43-51
- 34.ELEFANT E., BOYER M.**
Médicaments et embry-foetopathies.
EMC, Pédiatrie 4002 X20, 2-1990, 1ère éd.
- 35.ELEFANT E., ROUX C.**
Evaluation du risque et information sur la tératogenèse médicamenteuse.
Thérapie, 1985, 40, 297-300

36.ELIA J., KATZ I., SIMPSON G.

Teratogenicity of psychoterapeutic medications.
Pscopharmacology, Bulletin, 23, n°4, 531-586

37.FERRAND M., FALTOT M.

Psychotropes et grossesse : vers quelle utilisation?
Sem. Hôp. Paris, 1991, 67, n° 22, 1011-1018

38.FIELD T.

Infants of depressed mothers. Infant Behave Dev. 1995; 18:1-13

39.FRIEDMAN J.M., POLIFKA J.E.

Teratogenic effects of drugs. A resource for clinicians.
Baltimore: John Hopkins University Press, 1994

40.GEKIERE C., GINESTET D.

Hypnotiques.
EMC, 25420 C10, 11-1990, 5e éd.

41.GINESTET D., KAPSAMBELIS V., BRION N.

Neuroleptiques.
Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique. 2° ed. Paris :
Expansion
Scientifique Française, 1988, 1209-1232

42.GODET P.F., MARIE CARDINE M.

Neuroleptiques, schizophrénie et grossesse : étude épidémiologique et
tératologique.
Encéphale, 1991 XVII, 543-547

43.GODET P.F., ROBERT E.

Vomissements de la grossesse : neuroleptiques antiémétiques et
malformations.
Sem. Hôp. Paris, 1993, 69, n° 28, 845-852

44.GOUJARD J.

La surveillance des médicaments. Quelle méthodologie ? Pour quels effets
indésirables ? Application à la tératovigilance.
Thérapie, 1985, 40, 287-292

- 45.GUILLOS B., SIZUN J., SIMON I., MOULIN M.**
Benzodiazépines dans le dernier mois de la grossesse : attention au nouveau-né.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1992, 21 261-262
- 46.HAFFEN E., SECHTER D.**
Prescription et surveillance des psychotropes
Revue du praticien, 2004, n°54, 1123,1124
- 47.HEIM A., BENASSOULI P., HEIM N., PHILIPPE H.-J.**
Troubles psychiatriques et grossesse
EMC Gynécologie / Obstétrique 5-046-A-10; Psychiatrie 37-660-A-10, 1995
- 48.HERMAS S., SALAH-EDDINE A., BOUHYA S., ADERDOUR M.**
La prescription médicale chez la femme enceinte : quels risques? Quels conseils?
Espérance méd., 2000, 7, n° 64, 440-449
- 49.HIILESMAA V.K, TERAMO.K, GRANDSTROM M.L, BARDY A.H**
Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs
Lancet, 1981, 2, 165-167
HINES RN, ADAMS J, BUCK GM, ET AL. NTP-CERHR.
Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of fluoxetine. Birth. Defects. Res. B. Dev. Reprod. Toxicol. 2004; 71:193-280
- 50.JACOBSON S., JONES K., JOHNSON K., CEOLIN L., KAUR P., SAHN D., DONNENFELD A., RIEDER M., SANTELLI R., SMYTHE J., PASTUSZAK A., EINARSON T. KOREN G.**
Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester.
Lancet, 1992, 339, 530-533
- 51.JAMES L. MILLS, M.D.**
NEJM
Depressing Observations on the Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors during Pregnancy.
2006, vol. 354: 636-638

- 52.JAUNIAUX E., JURKOVIC D., LEES C., CAMPBELL S.**
In vivo study of diazepam transfer across the first trimester human placenta.
Human. Reprod., 1996, 11, 4, 889-892
- 53.JEFFERSON J.W.**
Lithium: the present and the future.
J. Clin. Psychiatry, 1995, 56, 1, 41-48
- 54.KACZAN-BOURGEOIS D., GIROUX M., CIARLINI-TEIXEIRA M.**
DUMAS J., CAMPISTRON G.
Les échanges transplacentaires.
Gynécologie, 1993, Vol 1, n° 4, 211-222
- 55.KALLEN B.**
Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2004; 158:312-316.
- 56.KETTANI N.**
MEDIKA (2° édition du guide des médicaments au Maroc), 2001, 1408-1487.
- 57.KHIATI., DAOUD-BRIKCI M.**
Médicaments et embryon-foetopathies.
EMC, Pédiatrie 4-002-X-20, 1994
- 58.KULLER J., KATZ V., MC MAHON M., WELLS., BASHFORD R.**
Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation:
Fetal and neonatal effects.
Obstetrics & Gynecology, 1996, 87, n° 5 part 1, 789-794
- 59.LALONDE, GRUNBERG**
Femme et psychiatrie. [Psychiatrie clinique : approche bio-psycho-sociale]
Paris : Gaétan Morin éditeur, 1988, 864-875
- 60.LE JEUNE CI., HUGUES F.C.**
Les risques fœtaux des médicaments pris au cours de la grossesse.
Sem. Hôp. Paris, 1987, 63, n° 28, 2291-2295

- 61.LECHAT P. CALVO F. CREMOUX P. GIROUD J-P. LAGIER G.
LECHAT PH. ROUVIEX B. WEBER S.**
Pharmacologie médicale, 5ème éd. 1990, 335-377
- 62.LEMOINE J.M.**
Neuroleptiques et grossesse.
Gazette médicale 1988, 92, n° 3, 59-62
- 63.LIPKIN PH, DAVIDSON D, SPIVAK L, STRAUBE R, RHINES J,
CHANG CT.**
Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. J. Pediatr. 2002; 140:306-310
- 64.MANN JJ.**
The medical management of depression. NEJM. 2005; 353:1819-1834.
- 65.MARIE-CARDINE M., COLLET B., AUDIARD P.**
Troubles psychiatriques de la grossesse et du post-partum: Diagnostic.
Revue du Praticien, 1991, 41, 11, 1017-1021
- 66.MILLER L.**
Use of electroconvulsive therapy during pregnancy.
Hosp. Comm. Psychiatry, 1994, 45, n° 5, 444-450
- 67.MOSES-KOLKO EL, BOGEN D, PEREL J, ET AL.**
Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications.
JAMA 2005; 293:2372-2383
- 68.MOULIN M.**
Psychotropes, 497-546
Périnatalité et effets indésirables des médicaments, 95-102;
Pharmacologie, éd° 1998
- 69.OBJECTIF MEDICAL.**
La prescription chez la femme enceinte.
L'objectif médical, supplément 1994, P14
- 70.OLIVE G., SUREAU C.**
Utilisation des médicaments chez la femme enceinte
Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique. 2° ed. Paris :
Expansion scientifique Française, 1988, 199-218

- 71.PAES M. KTIOUET J.-E., RADD AOUI K, TOUFIQ J., FDHIL H.**
Le médecin et les psychotropes.
Espérance Méd. 1996, Tome 3, n° 25, 833-879
- 72.PERAULT M.C., FAVRELIERE S., MINET P., REMBLIER C.**
Benzodiazépines et grossesse.
Thérapie, 2000, 55, 587-595.
- 73.PINABEL F., HARDY P.**
Lithium : principes et règles d'utilisation.
Revue du Praticien 1999, 49, 2053-2059
- 74.PRINGUEY D., KOHL F., THAUBY S., ROBERT P.**
Antidépresseurs : principes et règles d'utilisation.
Revue du Praticien 49, 209-214.
- 75.RAUZY A.**
Du bon usage des neuroleptiques.
L'Objectif Médical Magazine, n° 125/126, 16-19
- 76.ROBERT E., FRANCANET C., ROBER J.M.**
Médicaments et tératovigilance.
Thérapie, 1985, 40, 293-296
- 77.ROUSSEL Y., BENKACI R., KRAMKIMEL J., PAILLARD J.**
Difficultés rencontrées dans l'utilisation des psychotropes chez la femme enceinte.
Actual. Psychiatr., 1983, n° 10, 9-19
- 78.SAULNIER J.L., MAURAIN C.**
Médicaments, grossesse et allaitement ; Paris, ed. Serendip, 1984
- 79.SEMCHAOUI A.**
Grossesse et anxiété
Espérance Méd., 1994, n° 6, 38-39
- 80.TROYER W.A, PEREIRA G.T, LANNON R.A., BELIK J., YODER M.C.**
Association of maternal lithium exposure and premature delivery.
J. Perinatology, 1993, XIII, 123-127

81.VERDOUX H., BOURGEOIS M.

Conséquences a long terme de l'interruption d'un traitement par sels de lithium.

Encéphale, 1993, XIX, 645-650

82.VERDOUX H., MURY M., SUTTER A.L. BOURGEOIS M.

Maladie maniaco-dépressive, grossesse, et psychotropes.

Contracept. Fertil. Sex., 1994, 22, n° 11, 709-713

83.VIDAL

Dictionnaire, Editions VIDAL, 1999

84.VILLENEUVE A., LAJEUNESE C., PIRES A.

Lithium, grossesse et allaitement.

Encéphale, 1989, XV, 283-286

85.YONKERS KA., WISNER KL., STOWE Z. et al.

Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period.

Am. J. Psychiatry, 2004; 161: 608-20

86.WALSH-SUKYS MC, TYSON JE, WRIGHT LL, ET AL.

Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics 2000; 105:14-20.

87.WALDMAN M., SAFFERMAN A.

Pregnancy and clozapine.

Am. J. Psychiatry, 1994, 150, n° 1, 168-169

88.ZUEDDAR B.

Utilisation des psychotropes chez la femme enceinte

Thèse de pharmacie, n°85, 2002, Rabat.

VU
LE PRESIDENT DU JURY

VU
LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE
DAKAR