

Psychotropes et grossesse

En maternité, 15 à 20 % des femmes enceintes auraient des troubles mentaux.¹

Un trouble psychiatrique non ou insuffisamment traité pendant la grossesse est néfaste à la fois pour la mère et l'enfant.² Il peut entraîner une souffrance psychique, un risque de rechute ou de suicide et un moindre suivi de la grossesse avec des conséquences obstétricales et néonatales.³ De plus, les soins apportés au nouveau-né risquent d'être de moins bonne qualité et des troubles de l'attachement pourraient altérer le développement psycho-affectif, intellectuel et physique de l'enfant.²

Les psychothérapies sont essentielles au cours de la grossesse. Cependant, un psychotrope peut être nécessaire chez les femmes ayant un trouble dépressif récurrent avec un épisode dépressif majeur (EDM), modéré à sévère, une psychose, un trouble bipolaire à forme sévère ou un antécédent de tentative de suicide sévère.⁴

La prescription doit être guidée par les caractéristiques et le retentissement des symptômes, le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant, prenant en compte l'efficacité antérieure des psychotropes, la durée entre le traitement précédent et la rechute, l'observance attendue pendant la grossesse, le risque suicidaire et hétéro-agressif vis-à-vis de l'enfant.^{3,4}

Les conséquences de la prise de psychotropes pendant la grossesse concernent principalement la **tératogénèse** (conséquence éventuelle de l'exposition aux médicaments durant la période d'embryogenèse ou organogénèse) et la **foetotoxicité** (qui résulte d'une exposition in utero aux médicaments pendant la période foetale). Les troubles périnataux peuvent être secondaires à l'arrêt ou à l'effet cumulatif des psychotropes. Ils sont le plus souvent transitoires et bénins.⁵ Mais des troubles de type neurologique ou comportemental peuvent également apparaître à long terme.⁶

* Inserm U 669, équipe « médicament psychotrope : évaluation clinique et épidémiologique » ; service de psychiatrie d'adultes, CHU Bicêtre, AP-HP, 94275 Le Kremlin-Bicêtre. florence.gressier@bct.aphp.fr



Antidépresseurs

Plus de 70 % des femmes enceintes rapportent des symptômes dépressifs et 10 à 16 % ont un EDM. Non traité, il peut être délétère pour la mère et l'enfant (tableau). La guidance et la psychothérapie sont à privilégier. Les antidépresseurs doivent être prescrits en cas d'EDM d'intensité modérée à sévère (mélancolie, idées suicidaires, échec de la psychothérapie seule), d'antécédent d'EDM récent et de troubles anxieux caractérisés sévères.

Risques tératogènes

Sous antidépresseurs, une légère augmentation du risque d'avortement spontané en début de grossesse a été observée.⁴

La majorité des études n'ont pas mis en évidence de majoration des malformations avec la plupart des imipraminiques ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Cependant, la paroxétine pourrait être associée à une légère augmentation des malformations cardiaques, principalement communications interventriculaires et communications interauriculaires (risque relatif de l'ordre de 2). Ainsi, si une grossesse survient sous paroxétine, une échographie sera réalisée entre le 21^e et 50^e jour (cardiogenèse).³

Risques néonataux

Un faible poids de naissance et un accouchement précoce (< 37 semaines de grossesse) ont été rapportés chez les femmes sous

imipraminiques ou ISRS, mais également chez des mères déprimées non traitées.

Les effets atropiniques des tricycliques peuvent induire une tachycardie, une rétention urinaire, des troubles de la succion, une distension abdominale avec retard à l'émission du méconium, voire un iléus, une hyperexcitabilité et des convulsions. L'exposition in utero aux tricycliques ou aux ISRS a été associée à un risque augmenté de détresse respiratoire survenant dans les 3 jours après la naissance, de convulsions néonatales, d'hyperexcitabilité, d'irritabilité, d'hypotonie, d'hypoglycémie, ainsi qu'à un faible score d'Appgar. Les enfants exposés au 3^e trimestre auraient également un risque d'allongement de l'intervalle QT à la naissance, régressant en 48 heures.⁴

Les données concernant les autres classes d'antidépresseurs sont encore peu nombreuses.

Risques développementaux

Il n'a pas été rapporté de majoration des troubles du développement chez les enfants exposés,⁶ cependant, les études réalisées à long terme sont peu nombreuses et comportent des limites et des biais méthodologiques, incitant à la prudence.

Recommandations

On utilisera de préférence parmi les ISRS : la fluoxétine, la sertraline, le citalopram ou l'escitalopram ; la paroxétine après le premier trimestre. Parmi les imipraminiques, la clomipramine ou l'imipramine seront préférées (car mieux étudiées). Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement du fait du risque de syndrome d'arrêt chez le nouveau-né. Il est recommandé de diminuer progressivement, si possible, les posologies dans le dernier mois de grossesse, les risques néonataux devant être mis en balance avec celui d'arrêt du traitement pour la mère.³

La sismothérapie est efficace et bien tolérée chez les femmes enceintes.³ Elle est utilisée en cas d'EDM sévère ou résistant aux antidépresseurs. Certains la recommandent même en première intention.

Benzodiazépines

Risques tératogènes

Le risque de malformations est augmenté, notamment de fentes labio-palatines (passant de 0,06 à 0,7 %).^{2,3}

Risques néonataux

La survenue d'apnées et d'hypothermies a été rapportée avec une prise brève avant l'accouchement, et plus particulièrement à posologie élevée.^{2,3} Dans le cas de prises chroniques, même à faible posologie, des hypotonies axiales et des troubles de la succion ont été constatés. Des syndromes de sevrage ont également été décrits chez le nouveau-né : agitation, angoisse, hyperexcitabilité et convulsions. Le délai d'apparition et la durée dépendent de la demi-vie de la benzodiazépine.

Risques développementaux

Un retard de développement pourrait survenir chez les enfants exposés. Cependant, les études sur le sujet sont encore trop peu nombreuses.⁶

Recommandations

Les éviter durant la grossesse. Au premier trimestre, si leur utilisation est indispensable, il est recommandé d'utiliser une des plus anciennes (du groupe nordazépam). En fin de grossesse, l'oxazépam est à préférer du fait de sa demi-vie intermédiaire et de son absence d'hépatotoxicité.⁵

Thymorégulateurs

La grossesse doit, si possible, être programmée chez les femmes ayant un trouble bipolaire.⁷ Il convient de protéger le fœtus tout en tenant compte du risque d'une éventuelle rechute pour la mère (qui pourrait être une conséquence de l'interruption du thymorégulateur, tableau).

Risques tératogènes

Les sels de lithium ont été longtemps contre-indiqués durant le premier trimestre jusqu'à la fin de l'organogenèse cardiaque (7 semaines d'aménorrhée), du fait du risque de maladie d'Ebstein (anomalie d'insertion de la valve tricuspide dans le ventricule droit). Selon les études récentes, sa fréquence serait de 1/1 000 sous lithium, alors qu'elle est de 1/10 000 en population générale. Cependant, le risque global de malformations cardiaques est encore difficile à évaluer.³

TABLEAU IMPACT DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES SUR LA GROSSESSE³

Troubles psychiatriques	Malformations congénitales	Risques obstétricaux	Risques néonataux
Troubles anxieux	Pas d'étude identifiée	Augmentation de l'incidence des accouchements avec forceps, travail prolongé ou plus rapide, détresse fœtale, accouchement prématuré, avortement spontané	Difficulté d'adaptation, retard de développement mental
Épisode dépressif majeur	Pas d'étude identifiée	Augmentation de l'incidence des faibles poids de naissance, retard de croissance fœtale, complications en post-natal	Taux de cortisol et de catécholamines plus élevés, pleurs, augmentation des admissions en unités néonatales de soins intensifs
Trouble bipolaire	Pas d'étude identifiée	Augmentation de l'incidence des faibles poids de naissance, retard de croissance fœtale, complications en post-natal	Taux de cortisol et de catécholamines plus élevés, pleurs, augmentation des admissions en unités néonatales de soins intensifs
Schizophrénie	Malformations congénitales, particulièrement du système cardiovasculaire	Augmentation des accouchements prématurés, petits poids de naissance, petite taille pour l'âge gestationnel, anomalies du placenta, hémorragie anténatale	Augmentation des décès post-nataux

La prescription de sels de lithium n'est plus une contre-indication formelle.

La carbamazépine accroît de façon indiscutable le risque de malformation du tube neural (spina bifida : 1 % des grossesses), de cardiopathies et de dysmorphies cranio-faciales, de microcéphalie.³

Le valproate et ses dérivés augmentent également le risque de malformation du tube neural (spina bifida : 5 %), d'anomalies cardiaques, de dysmorphies cranio-faciales, de malformations des membres, de néphropathie et d'anomalies génitales, de retard de croissance intra-utérin.³

Peu de données sont encore disponibles concernant les autres thymorégulateurs.

Risques néonataux

Avec les sels de lithium, le risque principal est celui de *floppy syndrom* ou syndrome de l'enfant mou : hypotonique, hypothermique et cyanosé. Ce tableau est le plus souvent réversible en 10 jours.

Des cas isolés d'insuffisance cardiaque, d'hypothyroïdie néonatale, de diabète insipide et de polyhydramnios ont été rapportés.

Avec la carbamazépine, un syndrome hémorragique néonatal en rapport avec un déficit en vitamine K peut survenir. Prescrire cette vitamine est donc recommandée en péripartum.³

Le valproate expose le nouveau-né à un risque de syndrome hémorragique sans rapport avec un déficit en vitamine K. Un syndrome de sevrage se traduit par une irritabilité, une agitation, des troubles du tonus et de l'alimentation et des hypoglycémies.³

Risques développementaux

Il existe peu de données à l'heure actuelle. La carbamazépine pourrait entraîner un retard de développement.⁶ Le valproate a été associé à un retard neurodéveloppemental, une augmentation des troubles de l'adaptation et des syndromes autistiques.⁶

Recommandations

Les sels de lithium sont indiqués pendant la grossesse si la patiente a un trouble bipolaire sévère, a bien répondu à ce thymorégulateur et est informée des risques dus au traitement ou à son arrêt.⁷

Si on les utilise au premier trimestre, une surveillance par échographie cardiaque s'impose.³ La lithiémie doit être contrôlée fréquemment, la clairance rénale augmentant régulièrement au cours de la grossesse. Le lithium doit être maintenu proche du seuil minimal thérapeutique.³ Afin d'éviter des augmentations brutales de la lithiémie, 2 ou 3 prises par jour sont conseillées. À la naissance, la lithiémie et la fonction

- **Planifier la grossesse** dans la mesure du possible.
- **Travail multidisciplinaire** en lien avec le psychiatre, le gynécologue-obstétricien, le pédiatre, les soignants, les sages-femmes.
- **Psychothérapie de soutien.**
- **Préférer une monothérapie**, en tenant compte des antériorités de traitement.
- **Surveillance +++**

cardiaque doivent être surveillées chez le nouveau-né. Il semble préférable d'interrompre le lithium dès les premiers signes de travail, plutôt que de le diminuer progressivement dans le dernier mois, le risque de décompensation étant élevé. Le traitement sera repris après la délivrance à des posologies proches de celles prescrites avant la grossesse.³

Le valproate et la carbamazépine (toujours prescrits avec une contraception efficace) ne doivent pas être utilisés durant la grossesse, sauf cas exceptionnel.³ Une supplémentation en acide folique (4 mg/j) a pour but la prévention des anomalies de fermeture du tube neural 2 à 3 mois avant la conception et au premier trimestre de grossesse, même si cette mesure n'est pas toujours efficace.³ Un suivi rapproché multidisciplinaire, une guidance et une psychothérapie sont primordiales pour aider la femme pendant sa grossesse. Le recours aux sismothérapies peut être une alternative aux thymorégulateurs.

Antipsychotiques

La prévalence de la schizophrénie est de 1 à 2 % chez les femmes. Chez elles, la grossesse doit, si possible, être programmée. Non traité, un trouble psychotique peut avoir des conséquences pour la mère et l'enfant (tableau).

Risques tératogènes

Les phénothiazines ne semblent pas entraîner de risque accru de malformations. Selon les rares études publiées, l'halopéridol ne serait pas tératogène.³ Concernant les anti-psychotiques plus récents, les données sont encore insuffisantes. Avec l'olanzapine, la prise de poids et la glycémie maternelle doivent être surveillées régulièrement. Une légère augmentation du poids à la naissance a également été rapportée. Les données sur l'amisulpride, la rispéridone, la clozapine, l'aripiprazole sont insuffisantes.³

Risques néonataux

Il peut survenir un syndrome malin des neuroleptiques, une occlusion intestinale, des dyskinésies et des effets secondaires extrapyramidaux pouvant persister plusieurs mois.³

Risques développementaux

Les études sont encore trop peu nombreuses pour conclure.⁶

Recommandations

Certains guidelines recommandent de remplacer les antipsychotiques atypiques par des neuroleptiques pendant la grossesse.³ Les formes injectables doivent être évitées, car elles peuvent entraîner des hypotensions chez la femme enceinte et des anomalies du rythme cardiaque fœtal. De plus, les correcteurs, du fait de leurs effets anticholinergiques, sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Conclusion

La grossesse sera, si possible, planifiée chez les femmes sous psychotropes. Une prise en charge multidisciplinaire, impliquant le médecin traitant, le psychiatre, le gynécologue obstétricien, les sages-femmes et les soignants, est alors primordiale. La future mère doit éviter l'automédication. Si un traitement médicamenteux est indiqué, le rapport bénéfice/risque doit être évalué. Une monothérapie à dose efficace est alors préférable afin d'éviter les interactions médicamenteuses. Si un psychotrope a été antérieurement efficace, il doit être privilégié, en l'absence de risque pour l'enfant. L'accouchement pourra, si nécessaire, être programmé. Un suivi régulier de la mère et de l'enfant est indispensable avec des consultations spécialisées en périnatalité pendant toute la durée de la grossesse et après l'accouchement. Une prise en charge à long terme est également nécessaire pour la mère et l'enfant. ●

RÉFÉRENCES

1. Report of the general psychiatry section working party on post-natal mental illness. *Psychiatric Bulletin* 1992;16:519-22.
2. Dayan J, Yoshida K. Psychological and pharmacological treatments of mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum. Review and synthesis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:530-48.
3. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;111:1001-20.
4. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:403-13.
5. Elefant E, Bavoux F, Vauzelle-Gardier C, Courmot MP, Assari-Merabtene F. Psychotropes et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;29 (1 Suppl):43-51.
6. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety* 2010;27:675-86.
7. Even C, Dorocant ES, Thuile J, Kalck-Stern M, Guelfi JD. Grossesse, allaitement et thymorégulateurs : éléments de décisions et de règles pour la pratique. *Encephale* 2006;32(2 Pt 1):224-30.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Le CRAT, centre de référence sur les agents tératogènes

Il est accessible tous les jours par téléphone au 01 43 41 26 22 ou par Internet <http://www.lecrat.org> (accès direct, sans mot de passe).

Il est consultable par médicament (nom de molécule ou de spécialité), par classe thérapeutique (antalgiques, antihistaminiques...), par pathologie (dépression, migraine...) et par exposition non médicamenteuse (radiations, dépendances...).

Pour chaque exposition, une fiche spécifique est consultable. Elle contient :

- ✓ les données actuelles sur les risques encourus dans « État des connaissances » ;
- ✓ un chapitre « En pratique » qui distingue trois situations courantes :
 - En prévision d'une grossesse.
 - Traiter une femme enceinte.
 - Découverte d'une grossesse pendant le traitement.