

# **Psychotropes et grossesse**

**2014**

Ce document a été rédigé par la Dr P. BERNEY, unité de psychopharmacologie clinique, service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, avec la participation des membres du réseau Périnatalité et troubles de l'humeur, HUG.

Contact : [patricia.berney@hcuge.ch](mailto:patricia.berney@hcuge.ch)

## INTRODUCTION

Durant la grossesse, il s'agit avant tout, dans la mesure du possible, de **privilégier une approche non médicamenteuse**. Toutefois, si le recours à des médicaments psychotropes est jugé indispensable, voici quelques points de repère afin d'optimiser la prise en charge :

- Ne pas hésiter à traiter efficacement une femme enceinte.
- Ne pas sous-doser un médicament psychotrope en cours de grossesse.
- Ne pas hésiter à augmenter la posologie en cas d'efficacité moindre d'un médicament psychotrope en cours de grossesse.
- Ne pas diminuer de façon systématique la posologie d'un médicament psychotrope avant l'accouchement.
- Ne pas arrêter abruptement un médicament psychotrope lors de la découverte d'une grossesse.
- Eviter les redondances thérapeutiques : choisir de préférence un seul médicament psychotrope, ou un seul médicament par classe (1 seul antipsychotique et/ou 1 seul antidépresseur et/ou 1 seul anxiolytique ...), à la dose minimale efficace.

Les risques liés à l'utilisation des psychotropes doivent être mis en perspective avec ceux liés à une maladie psychiatrique non traitée durant la grossesse. Une dépression majeure prénatale a été associée à des taux plus élevés de pré-éclampsie, de naissance prématurée, de bas poids de naissance et de complications néonatales, et constitue également le plus fort prédicteur d'une dépression post-partum. Par ailleurs, une dépression maternelle non traitée peut conduire à une auto-négligence, un isolement, un abus de substances, voire une tentative de suicide, sans parler des répercussions potentielles sur le couple parental et sur le développement affectif et cognitif de l'enfant. Par ailleurs, certaines études suggèrent une augmentation du risque de malformations en général, et cardiovasculaires en particulier, chez les enfants de patientes présentant une schizophrénie par rapport à la population générale, indépendamment d'un traitement antipsychotique.

### Médicaments et grossesse

Tous les médicaments psychotropes passent la barrière placentaire. La décision d'utiliser un médicament pendant la grossesse devrait s'appuyer sur l'indication clinique du traitement, l'efficacité de la molécule considérée et sa toxicité potentielle pour la mère et le fœtus. Toutefois, pour de nombreux psychotropes introduits sur le marché depuis le début des années 1980, les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer de manière décisive notamment si les bénéfices excèdent les risques tératogènes.

Dans la population générale, l'incidence de malformations cliniquement significatives décelées chez les enfants nés vivants est de l'ordre de 2% à 4% (environ autant sont décelées tardivement dans l'enfance). Le risque supplémentaire lié à une maladie ou à un médicament devrait donc être évalué en termes d'augmentation de cette incidence.

La phase de développement embryonnaire constituant la période d'organogenèse va du début de la 3<sup>ème</sup> à la fin de la 8<sup>ème</sup> semaine après la conception; c'est au cours de cette période que l'embryon est le plus vulnérable à l'effet d'agents potentiellement tératogènes. L'exposition à des substances tératogènes au cours des 15 premiers jours suivant la conception ne laisse généralement pas la possibilité à des malformations d'apparaître cliniquement, ou entraîne la disparition de l'œuf, selon la «loi du tout ou rien». La

tératogénèse fait essentiellement référence aux malformations congénitales majeures qui surviennent au cours des 12 premières semaines de grossesse (ou d'aménorrhée) suite à la prise d'une substance, étant entendu que des facteurs tels que la dose et l'âge gestationnel au moment de l'imprégnation médicamenteuse, ainsi que la durée de cette dernière, constituent des éléments importants dans cette appréciation. Toutefois, elle fait aussi référence à la prise de médicaments psychotropes durant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre qui peut aussi avoir des effets délétères sur la croissance et/ou le développement fonctionnel du fœtus.

L'âge de l'embryon diffère de la durée d'aménorrhée de 2 semaines puisque, par convention, la grossesse est datée à partir du 1<sup>er</sup> jour des dernières règles. La date de la conception pouvant être difficile à déterminer, la durée d'aménorrhée est préférée cliniquement. Par exemple, la formation du cœur et des gros vaisseaux prend place de la 5<sup>ème</sup> à la 10<sup>ème</sup> semaine, à compter du 1<sup>er</sup> jour des dernières règles, donc à un âge embryonnaire de 3 à 8 semaines. La fermeture du tube neural survient entre la 5<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, donc à un âge embryonnaire de 3 à 4 semaines, c'est-à-dire souvent bien avant que la grossesse ne soit connue.

Une ultrasonographie fœtale ciblée, conseillée notamment lors de la prise de **lithium**, de **carbamazépine**, de **valproate** et/ou de benzodiazépines au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, peut permettre de détecter des malformations; si celles-ci sont graves, elles peuvent être identifiées entre la 16<sup>ème</sup> et la 22<sup>ème</sup> semaine de grossesse, laquelle, le cas échéant, peut être interrompue.

### **Pharmacocinétique et pharmacodynamique**

**Données maternelles:** la grossesse entraîne une modification de la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination) des médicaments psychotropes. L'acidité gastrique diminue, la vidange gastro-intestinale ralentit, le volume de distribution augmente et la concentration plasmatique d'albumine diminue à 70-80% des valeurs normales; le taux de filtration glomérulaire augmente d'environ 50% dès le 1<sup>er</sup> trimestre et diminue au cours des 3 dernières semaines, avec retour à la norme juste après l'accouchement. Certaines voies enzymatiques hépatiques du métabolisme des médicaments sont modifiées avec diminution de l'activité du CYP1A2 et du CYP2C19 et augmentation de l'activité du CYP2C9, du CYP2D6 et du CYP3A4 ainsi que de l'UGT1A4 et de l'UGT2B7.

Sur le plan pharmacodynamique, il faut éviter de prescrire à une femme enceinte des médicaments induisant une constipation, des nausées, une insomnie, une prise pondérale, une sédation, une tachycardie ou une hypotension orthostatique, afin de ne pas aggraver les manifestations parfois désagréables de la grossesse.

**Données fœtales:** tous les médicaments psychotropes passent la barrière placentaire. Les concentrations de la molécule-mère ou de ses métabolites chez le fœtus sont mal connues; elles peuvent être parfois plus élevées que chez la mère, en raison notamment des faibles capacités de métabolisation du fœtus. Durant la période d'organogénèse, le risque tératogène est élevé, mais la maturation du système nerveux central (SNC) continue pendant toute la grossesse et cet organe reste ainsi vulnérable tout au long de la gestation.

Les catégories de risque d'emploi d'un médicament psychotrope pendant la grossesse sont parfois différentes selon le système de classification considéré. Les suivantes sont basées sur le système de classification de la FDA (Briggs et al., 2008):

- A:** pas de risque
- B:** risque peu vraisemblable
- C:** risque ne pouvant pas être écarté

**D:** risque reconnu

**X:** contre-indiqué pendant la grossesse

Dans la dernière édition de Briggs et al. (2011), les catégories de risque ci-dessus ont été retirées en raison d'un manque de nuance de ces dernières qui pouvaient amener à des interruptions de grossesse non nécessaires. En effet, la dose, la durée, la fréquence et la voie d'administration des psychotropes, de même que la période d'exposition de l'embryon, n'étaient pas prises en compte dans cette classification. Nous la maintenons néanmoins provisoirement dans l'attente de recommandations ultérieures plus précises.

### Médicaments et allaitement

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

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

Le calcul de la dose relative d'un médicament psychotrope ingérée par un nourrisson, en pourcentage de la dose maternelle, peut s'effectuer selon une des 2 formules suivantes:

	<b><math>C_m \times 0,15 \times 60 \times 100/D</math></b>
<b><math>C_m</math></b> (mg/l)	concentration de médicament dans le lait
<b>0,15</b> (l/kg/j)	quantité de lait ingérée quotidiennement par l'enfant
<b>60</b> (kg)	poids corporel maternel
<b>D</b> (mg)	dose quotidienne de médicament prescrite à la mère

	<b><math>C_{ss} \times M/P \times V</math></b>
<b><math>C_{ss}</math></b> (mg/l)	concentration plasmatique de médicament chez la mère à l'état d'équilibre
<b>M/P</b>	rapport de concentration lait/plasma
<b>V</b> (0,15 l/kg)	volume de lait ingéré quotidiennement par l'enfant

L'influence de ces traitements sur le développement neurologique et psychologique de l'enfant reste mal connue. Certains auteurs recommandent d'éviter la prescription de médicaments psychotropes en général pendant l'allaitement ou de stopper celui-ci si une molécule de ce type doit être administrée à la mère, tandis que d'autres considèrent l'allaitement possible. En tous les cas, l'exposition d'un enfant à un médicament psychotrope est considérablement moins grande par le lait maternel que par le transfert placentaire. Théoriquement, l'allaitement par une mère qui poursuit le traitement médicamenteux

psychotrope pris avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi, à l'inverse, aggraver des manifestations cliniques secondaires à une imprégnation foétale.

L'immaturation des processus métaboliques du nouveau-né, et notamment des mécanismes d'excrétion, peut conduire à une accumulation de la molécule-mère et/ou des métabolites. A partir de 10 semaines, un enfant né à terme présente théoriquement moins de risques d'effets indésirables, compte tenu du degré de maturation de son système enzymatique oxydatif hépatique. Il convient de surveiller étroitement l'apparition de signes pouvant évoquer des effets indésirables chez le nourrisson.

### **Pharmacocinétique**

Les facteurs influençant l'excrétion d'un médicament dans le lait maternel sont nombreux: concentration plasmatique maternelle de la molécule au moment de la tétée; composition du lait, notamment sa teneur en lipides qui varie au cours d'une tétée, selon le moment de la journée et même la saison de l'année; différence de pH entre le lait et le plasma; propriétés pharmacocinétiques et physico-chimiques du médicament (pKa, liposolubilité, liaison aux protéines plasmatiques, poids moléculaire, demi-vie et degré d'ionisation de la molécule). Un médicament est davantage susceptible de passer dans le lait maternel lorsqu'il est liposoluble, faiblement lié aux protéines plasmatiques, de bas poids moléculaire et que sa demi-vie est longue. De manière générale, les quantités de médicaments psychotropes passant dans le lait maternel sont faibles, à l'exception du lithium. L'excrétion des médicaments dans le lait maternel est la plus importante durant la phase colostrale, donc au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine après l'accouchement.

### **Pharmacodynamique**

La relation entre la dose d'un médicament psychotrope et ses effets a rarement été étudiée chez des nouveau-nés allaités. Même si les quantités de médicaments qui passent dans le lait restent faibles, on ne peut pas exclure un risque d'effets indésirables chez le nourrisson dont le système enzymatique hépatique et la barrière hémato-encéphalique sont immatures, la clairance rénale et le taux d'albumine sérique bas, et la vidange gastrique lente.

### **Développement post-natal**

La question du développement post-natal d'enfants ayant été exposés à des médicaments psychotropes durant la grossesse et/ou l'allaitement est préoccupante. Le développement du cerveau durant la grossesse se fait par une surproduction de neurones et d'axones, qui sont ensuite détruits par apoptose; la connectivité entre neurones, et entre neurones et cellules musculaires, se construit ainsi de façon plus spécifique. Au cours de ce développement, certains neurones changent les neurotransmetteurs qu'ils expriment, des récepteurs pour les neurotransmetteurs apparaissent sur des neurones qui ne les expriment plus chez l'adulte, etc. La migration et l'organisation neuronales se produisent principalement durant la 2<sup>ème</sup> moitié de la grossesse. Ce développement comporte très certainement des périodes sensibles, où des influences à long terme sont possibles suite à une imprégnation par des médicaments psychotropes.

Chez l'homme, les effets à long terme d'une exposition in utero, et/ou par le biais de l'allaitement, aux antidépresseurs (AD) ont été investigués dans des études le plus souvent prospectives et contrôlées. Dans la plupart d'entre elles, aucune différence en termes de quotient intellectuel global jusqu'à 7 ans, de comportement et de développement du langage jusqu'à 86 mois, de neurodéveloppement jusqu'à 2 ans ou d'évolution neuropsychologique globale jusqu'à 6 ans n'a été mise en évidence entre les enfants exposés in utero aux AD et ceux non exposés.

Cependant, dans quelques études, un léger retard au niveau du développement psychomoteur a été noté chez des enfants exposés in utero aux AD. Par ailleurs, une atténuation des réponses biologiques et comportementales à une douleur aiguë, mise en évidence chez des enfants âgés de 2 jours, exposés aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) in utero et par le biais de l'allaitement, persistait à l'âge de 2 mois. Une modification de la configuration des réponses au stress sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et une réduction du taux basal de cortisol dans la salive et le cordon ombilical ont été mises en évidence chez des enfants exposés in utero aux ISRS, comparativement à ceux non exposés.

Dans une étude rétrospective, l'exposition in utero au **bupropion**, spécialement durant le 2<sup>ème</sup> trimestre, était fortement associée avec un risque augmenté de diagnostic ou de traitement de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants à l'âge de 5 ans, tandis que l'exposition in utero aux ISRS ne l'était pas. Dans une autre étude rétrospective, il n'y avait pas d'évidence en faveur d'une relation causale entre exposition in utero aux AD et risque de TDAH sur un suivi médian de 8 ans.

Une augmentation du risque de troubles du spectre autistique (TSA) chez les enfants a été mise en évidence lors de la prise d'AD durant la grossesse, en particulier au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, dans 2 études cas-contrôles, mais pas dans 2 études de cohorte. Même si un lien causal entre prise d'AD durant la grossesse et augmentation du risque de TSA était démontré, ce qui n'est pas le cas, cette dernière serait très faible. Enfin, dans une étude chez des enfants exposés in utero aux ISRS et évalués entre l'âge de 2 et 6 ans, ceux avec des antécédents de toxicité néonatale avaient un risque augmenté d'anomalies socio-comportementales.

De manière générale, les effets défavorables d'une dépression maternelle non traitée sur le développement foetal semblent mieux établis que ceux des AD. Il reste toutefois difficile de distinguer entre les conséquences d'une exposition in utero aux AD et les effets d'un trouble de l'humeur maternelle anténatale.

Les études sur le devenir à long terme des enfants exposés in utero aux antipsychotiques typiques sont très rares et ne permettent pas d'exclure d'éventuelles séquelles neurocomportementales. Aucune différence quant au comportement et au quotient intellectuel n'a été mise en évidence entre des enfants avec, et d'autres sans, antécédents d'exposition in utero aux antipsychotiques, suivis jusqu'à l'âge de 5 ans. Le quotient intellectuel, mesuré à l'âge de 4 ans, était similaire chez 2'141 enfants exposés aux phénothiazines durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et chez 26'217 enfants non exposés.

Des traits dysmorphiques, un retard de croissance intra-utérin et post-natal ainsi que des anomalies du SNC ont été décrits chez 8 enfants exposés in utero à l'**oxazépam**  $\geq 75$  mg/j., ou au **diazépam**  $\geq 30$  mg/j.; un syndrome tératogène aux benzodiazépines a été évoqué, mais non confirmé par la suite. Dans une revue de la littérature concernant 550 enfants exposés in utero aux benzodiazépines et suivis jusqu'à l'âge de 4 ans, aucune séquelle neurocomportementale n'a été mise en évidence.

Dans une étude, l'évolution, basée sur le témoignage des mères, de 60 enfants exposés au **lithium** durant le 1<sup>er</sup> ou les 3 trimestres de grossesse, et nés sans malformations (apparemment normaux à la naissance), a été comparée à celle de 57 de leurs frères et sœurs non exposés au lithium; l'âge moyen était de 7,3 ans pour le groupe exposé et de 12,2 ans pour le groupe non exposé; l'auteur a conclu que si les enfants exposés au **lithium** in utero étaient nés sans malformations, ils n'étaient pas à plus hauts risques de développer des anomalies que les autres enfants. Une autre étude, chez des enfants âgés de 2,5 à 6 ans, nés de mères bipolaires, dont 10 exposés in utero au **lithium** et 10 non exposés, n'a pas mis en évidence de différences quant au développement cognitif (QI moyen 106 versus 110) et comportemental. Dans une étude chez 15 enfants, âgés de 3 à 15 ans, exposés in

utero au **lithium**, la croissance, ainsi que le développement neurologique, cognitif et comportemental étaient dans les normes.

Dans la plupart des études contrôlées, les enfants, nés de mères épileptiques, exposés in utero à une monothérapie de **carbamazépine** ne présentaient pas de dysfonctions cognitives significatives. Cependant, dans une étude de cohorte chez 186 enfants, âgés de 6 à 90 mois (moyenne 34,7 mois), nés de 108 mères épileptiques, l'exposition in utero à une monothérapie de **valproate** (n=58) et de **carbamazépine** (n=49), mais pas de **lamotrigine** (n=35), avait un effet préjudiciable significatif sur le neurodéveloppement, comparativement aux enfants contrôles (n=44). Dans une autre étude, la performance verbale chez des enfants de 3 ans était négativement associée avec la dose de **carbamazépine** durant la grossesse.

Dans la plupart des études contrôlées ou non, les enfants nés de mères épileptiques exposés in utero au **valproate** présentaient une réduction significative de l'intelligence verbale, une altération de la mémoire, des troubles du développement et des problèmes comportementaux. Dans 2 études, les enfants exposés in utero à une monothérapie de **valproate** avaient un risque augmenté d'altération cognitive comparativement à ceux exposés à une monothérapie de **carbamazépine** ou de **lamotrigine**. Par ailleurs, quelques cas anecdotiques et 3 études ont suggéré un lien entre exposition in utero au **valproate** et trouble du spectre autistique. Cette association a été confirmée dans une étude de cohorte rétrospective, basée sur la population, qui a montré que l'exposition au **valproate** durant la gestation était associée avec un risque significativement augmenté de troubles du spectre autistique en général, et d'autisme infantile en particulier, chez des enfants suivis jusqu'à l'âge de 4 à 14 ans.

Il est actuellement établi par l'expérimentation animale que des atteintes précoces du SNC peuvent n'avoir de traduction clinique qu'à la puberté ou à l'âge adulte. Des études animales ont mis en évidence des modifications neurodéveloppementales permanentes après exposition prénatale aux psychotropes.



## Références

- Andrade C.: Antidepressant use in pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a critical examination of the evidence. *J. Clin. Psychiat.* 74(9):940-941,2013.
- Briggs G.G. et al.: *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* Ninth edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 2011.
- Casper R.C. et al.: Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J. Pediatr.* 142(4):402-408,2003.
- Christensen J. et al.: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 309(16):1696-1703,2013.
- Davidson S. et al.: Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in utero on foetal growth: potential role for the IGF-I and HPA axes. *Pediatr. Res.* 65(2):236-241,2009.
- Figuroa R.: Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 31(8):641-648,2010.
- Galbally M. et al.: Developmental outcomes of children exposed to antidepressants in pregnancy. *Aust. N. Z. J. Psychiat.* 45(5):393-399,2011.
- Hanley G.E. et al.: Infant developmental outcomes following prenatal exposure to antidepressants, and maternal depressed mood and positive affect. *Early Hum. Dev.* 89(8):519-534,2013.
- Hviid A. et al.: Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N. Engl. J. Med.* 369(25):2406-2415,2013.
- Klinger G. et al.: Long-term outcome following selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. *J. Perinatol.* 31(9):615-620,2011.
- Laugesen K. et al.: In utero exposure to antidepressant drugs and risk of attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide Danish cohort study. *BMJ Open* 3(9):e003507,2013.
- Oberlander T.F. et al.: Prolonged prenatal psychotropic medication exposure alters neonatal acute pain response. *Pediatr. Res.* 51(4):443-453,2002.
- Oberlander T.F. et al.: Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal selective serotonin reuptake inhibitor medication exposure. *Pediatrics* 115(2):411-425,2005.
- Oberlander T.F. et al.: Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in 3-month old infants with prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant exposure. *Early Hum. Dev.* 84(10):689-697,2008.
- Pedersen L.H. et al.: Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics* 125(3):e600-e608,2010.
- Sorensen M.J. et al.: Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin. Epidemiol.* 5:449-459,2013.

## ANTIDEPRESSEURS

### Antidépresseurs tricycliques et apparentés

- C** amitriptyline, clomipramine, dibenzépine, doxépine, imipramine, nortriptyline, opipramol, trimipramine  
catégorie de risque non précisée: mélitracène

**Téatogénèse:** les études portant sur la prise d'antidépresseurs tricycliques (ADT) pendant la grossesse ne suggèrent pas d'augmentation du risque de malformations majeures dans la majorité d'entre elles. Toutefois, dans une étude de cohorte, une association entre **clomipramine** et risque augmenté de malformations majeures en général, et cardiovasculaires en particulier, a été notée; sa prescription est ainsi déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Il n'y a pas de données pour la **dibenzépine**, le **mélitracène** et l'**opipramol**. Vu le manque d'évidence en faveur d'une supériorité des ADT pendant la grossesse en termes de risques téatogènes, cette classe de médicaments ne devrait plus être considérée comme la plus sûre dans ce contexte. Le cas échéant, la **nortriptyline** est à préférer en raison d'effets indésirables anticholinergiques moindres.

Une augmentation de la dose d'antidépresseur peut s'avérer nécessaire à la fin du 2<sup>ème</sup> ou au début du 3<sup>ème</sup> trimestre. Dans une étude, la dose d'ADT requise pour maintenir une concentration plasmatique dans la marge thérapeutique était égale en moyenne à 1,6 fois de celle nécessaire en dehors de la grossesse; elle peut être diminuée graduellement jusqu'à la dose prescrite avant la grossesse au cours du mois suivant l'accouchement.

**Risques pour le nouveau-né:** une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que difficultés respiratoires, cyanose, agitation, irritabilité, difficultés à téter, troubles de la thermorégulation et du tonus musculaire, myoclonies, hyperréflexie, léthargie, insomnie, hypoglycémie, tremblements, mouvements anormaux, hyperexcitabilité, troubles de la motilité intestinale, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, rétention urinaire, sudations profuses et convulsions, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris des ADT jusqu'à l'accouchement. Cette symptomatologie s'estompait généralement après 1 à 2 semaines. Des troubles du rythme cardiaque ont aussi été décrits in utero.

Une toxicité néonatale peut représenter des effets indésirables et/ou des manifestations de sevrage secondaires à une imprégnation in utero par un ADT. De manière générale, des effets indésirables attestant d'une imprégnation in utero impliquent qu'une symptomatologie soit présente dès la naissance, alors que des manifestations de sevrage peuvent être plus ou moins différées selon la demi-vie de la molécule incriminée.

L'exposition in utero aux ADT, notamment durant la dernière partie de la grossesse, a été associée à une augmentation du risque de naissance avant terme (< 37 semaines).

### Autres antidépresseurs

- C** bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, sertraline, trazodone, venlafaxine
- D** paroxétine ainsi que citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, sertraline et venlafaxine si pris dans la 2<sup>ème</sup> moitié de la grossesse
- catégorie de risque non précisée: agomélatine, miansérine, moclobémide, réboxétine

### Etudes précliniques chez les rongeurs

De nombreux travaux effectués chez les rongeurs ont démontré que l'administration d'ISRS in utero ou pendant la période postnatale précoce induit des modifications dans la formation des circuits cérébraux. Il a pu être par exemple démontré que les ISRS administrés pendant des phases précoces du développement perturbent la mise en place de la connectivité thalamo-corticale. Ces altérations précoces dans l'établissement des circuits neuronaux ont des conséquences comportementales durables sur le long terme. Une fois atteint l'âge adulte, les rongeurs ayant été exposés à des ISRS pendant des phases précoces du développement présentent des phénotypes complexes de type anxio-dépressifs. Il faut mentionner que les doses d'ISRS utilisées dans ces études précliniques sont comparables à celles prescrites chez l'homme dans un contexte clinique. Les résultats de ces études effectuées chez les rongeurs indiquent donc clairement que les ISRS modifient le développement cérébral et de façon préoccupante induisent des conséquences comportementales sur le long terme. Le mécanisme moléculaire est probablement lié au blocage chronique du transporteur à la sérotonine qui est exprimé très tôt pendant le développement cortical, déjà à partir de la 11<sup>ème</sup> semaine de gestation chez l'homme.

### Etudes chez l'homme

Des changements du développement neurocomportemental, tels qu'une activité motrice significativement augmentée observable durant toute la gestation et une perturbation de l'émergence du sommeil non REM durant le 3<sup>ème</sup> trimestre, ont été mis en évidence chez des fœtus de patientes sous doses standard ou élevées d'ISRS durant toute la grossesse, comparativement aux fœtus exposés à de faibles doses d'ISRS ou non exposés.

**Tératogénèse:** les études portant sur la prise d'ISRS pendant la grossesse ne suggèrent pas d'augmentation du risque de malformations majeures dans la majorité d'entre elles. Dans 2 méta-analyses ayant inclus respectivement 7 et 9 études comparatives publiées dans la littérature jusqu'en août 2005, l'exposition in utero aux ISRS, ou à des antidépresseurs tels que **bupropion**, **néfazodone**, **trazodone** et **venlafaxine**, au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, n'était pas associée à une augmentation du risque de malformations majeures.

La **duloxétine** n'a pas été associée à une augmentation du risque de malformations majeures dans des cas anecdotiques et dans une étude de suivi prospectif (n=206).

La **mirtazapine** n'a pas été associée à une augmentation du risque de malformations majeures dans une étude de suivi prospectif (n=108) et 2 études rétrospectives (n=422). La **mirtazapine** 7,5 à 45 mg/j par voie orale, ou 6 à 30 mg/j par voie intraveineuse, a été administrée avec succès à 14 patientes entre la 5<sup>ème</sup> et la 40<sup>ème</sup> semaine de grossesse pour traiter un état dépressif et/ou des vomissements incoercibles; dans tous les cas, l'humeur s'est améliorée et/ou les nausées et les vomissements ont diminué ou disparu; tous les enfants sont nés en bonne santé, entre la 34<sup>ème</sup> et la 40<sup>ème</sup> semaine de gestation.

La **fluvoxamine** est l'ISRS le moins étudié lors de grossesse. Il n'y a pas de données pour l'**agomélatine**, et des données très limitées pour le **moclobémide**, la **miansérine**, la **réboxétine** et la **trazodone**.

Toutefois, plusieurs études récentes ont mis en évidence un risque augmenté de malformations majeures en général, et/ou cardiaques en particulier (surtout anomalies du septum interventriculaire et obstruction du flux ventriculaire droit), associé à la prise d'ISRS, notamment de **paroxétine** et de **fluoxétine**, mais aussi de **bupropion**, au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Une dose de **paroxétine** > 25 mg/j., l'exposition simultanée à un ISRS + une benzodiazépine et la prise de plus d'un type d'ISRS en début de grossesse peuvent être associées à un risque augmenté de malformations majeures.

Dans une méta-analyse de 27 études publiées jusqu'au 30.06.10, l'exposition in utero aux antidépresseurs n'était pas associée à une augmentation du risque de malformations majeures (RR 1,07 IC 0,99-1,17 p=0,095), mais était associée à un risque augmenté de

malformations cardiovasculaires (RR 1,36 IC 1,08-1,71  $p=0,008$ ), en particulier septales (RR 1,40 IC 1,10-1,77  $p=0,005$ ); la **paroxétine** était associée à un risque augmenté de malformations cardiovasculaires (RR 1,43 IC 1,08-1,88  $p=0,012$ ).

Dans une méta-analyse de 19 études publiées jusqu'en juin 2011, l'exposition in utero aux ISRS en tant que classe était associée à une augmentation faible mais significative du risque de malformations majeures (OR 1,10 IC 1,03-1,16), en particulier la **fluoxétine** (OR 1,14 IC 1,01-1,30) et la **paroxétine** (OR 1,29 IC 1,11-1,49), mais non le **citalopram/escitalopram** et la **sertraline**; les ISRS en tant que classe n'étaient pas significativement associés à une augmentation du risque de malformations cardiaques, alors que la **paroxétine** (OR 1,44 IC 1,12-1,86) l'était, mais non le **citalopram/escitalopram**, la **fluoxétine** et la **sertraline**.

De manière générale, les données disponibles suggèrent que l'augmentation du risque de malformations majeures liées à la prise d'ISRS pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse est susceptible d'être faible en termes de risques absolus. La prescription de **paroxétine**, de **fluoxétine** et de **bupropion** est déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Toutefois, chacun des ISRS les plus souvent utilisés a été impliqué dans la survenue de malformations dans au moins une étude, et il est ainsi difficile de conclure qu'un ISRS est plus sûr qu'un autre.

Dans une méta-analyse de 7 études, le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) était faiblement mais significativement augmenté chez les enfants exposés aux ISRS en fin de grossesse (5 études OR 2,50 IC 1,32-4,73  $p=0,005$ ) avec un NNTH estimé entre 286 et 351, mais pas chez ceux exposés en début de grossesse (3 études OR 1,23 IC 0,58-2,60  $p=0,58$ ). Des symptômes respiratoires très précoces pourraient s'inscrire dans le contexte d'une forme réversible d'HPPN plutôt que dans celui d'un syndrome de sevrage. En tous les cas, le risque absolu d'HPPN lors d'une exposition in utero aux IRS est extrêmement faible et ne justifie pas d'éviter ou d'interrompre le traitement AD en fin de grossesse.

Une augmentation du risque d'hypertension gestationnelle, avec ou sans pré-éclampsie, a été mise en évidence lors de la prise d'ISRS, en particulier de paroxétine, durant la 2<sup>ème</sup> moitié de la grossesse, indépendamment des troubles dépressifs ou anxieux. Une augmentation significative du risque de pré-éclampsie a été mise en évidence chez des patientes sous monothérapie de venlafaxine ou d'ADT, en particulier d'amitriptyline, mais pas chez celles sous ISRS, au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre, comparativement à des femmes déprimées non traitées.

Les résultats de plusieurs études et méta-analyses suggèrent que la prise d'AD en début de grossesse est associée avec un risque modestement augmenté d'avortements spontanés cliniquement reconnus.

Dans 2 méta-analyses, la prise d'antidépresseurs durant la grossesse était associée à un risque de naissance avant terme significativement augmenté, même après contrôle pour le diagnostic de dépression. Dans une étude, l'exposition prénatale à la dépression et aux ISRS était associée à un risque augmenté d'enfants petits pour l'âge gestationnel et de détresse respiratoire, comparativement à l'exposition à la dépression seule, même quand la sévérité de cette dernière était contrôlée, ce qui suggère que l'exposition à la fois à un ISRS et à la dépression maternelle a un effet négatif additif qui va au-delà de l'effet de l'exposition à la dépression seule.

Les concentrations d'antidépresseurs et, le cas échéant, de leurs métabolites ont été mesurées dans le cordon ombilical et le sang maternel au moment de l'accouchement; les rapports de concentrations enfant/mère étaient le plus bas pour la **sertraline** et la **paroxétine**, et le plus élevé pour le **citalopram**, l'**escitalopram**, la **fluoxétine** et la

**venlafaxine**, ce qui suggère que le fœtus est le moins exposé avec la **sertraline**, et le plus exposé avec le **citalopram**, l'**escitalopram**, la **fluoxétine** et la **venlafaxine**.

Dans une étude chez 34 patientes, la dose d'ISRS en fin de grossesse était approximativement 1,8 fois plus élevée que la dose initiale avec laquelle les patientes étaient considérées euthymiques. Dans une étude chez 11 patientes, le rapport de concentration **norfluoxétine/fluoxétine** était 2,4 fois plus élevé en fin de grossesse que dans le post-partum. Une augmentation de la dose des ISRS peut s'avérer nécessaire à la fin du 2<sup>ème</sup> ou au début du 3<sup>ème</sup> trimestre. En revanche, la concentration plasmatique des antidépresseurs métabolisés par le CYP2D6 a tendance à augmenter durant la grossesse, sans changement de la dose, chez les métaboliseurs lents. En tous les cas, une relation concentration plasmatique/réponse clinique n'a pas été clairement établie pour les ISRS.

**Risques pour le nouveau-né:** une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que difficultés respiratoires, tachypnée, apnées, cyanose, troubles du tonus musculaire, hyperréflexie, agitation, irritabilité, pleurs incessants, difficultés à téter, léthargie, troubles du sommeil, myoclonies, tremblements, tachycardie, bradycardie, sudations, vomissements, hypoglycémie, hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, troubles de la thermorégulation, convulsions, scores d'APGAR bas et risque augmenté d'admission aux soins intensifs a été rapportée chez 20% à 30%, et jusque chez > 70% dans certaines études, des nouveau-nés dont la mère avait pris un IRS jusqu'à l'accouchement. Ces manifestations, le plus souvent peu sévères, débutaient entre 0 et 4 à 7 jours après la naissance et duraient entre 3 jours et 1 à 2 semaines dans la plupart des cas, rarement davantage. Une toxicité néonatale a été rapportée le plus souvent en association avec la **fluoxétine** et la **paroxétine**. Ces manifestations pourraient être souvent mieux expliquées par une activité sérotoninergique élevée au niveau du SNC plutôt que par un syndrome de sevrage, une combinaison des 2 étant aussi possible. Un génotype de métaboliseur lent du CYP2D6 et/ou de métaboliseur rapide de la monoamine-oxydase A chez l'enfant pourrait constituer des facteurs de risque de toxicité néonatale lors d'une exposition aux IRS en fin de grossesse.

Troubles du rythme cardiaque, prolongation transitoire du QTc, réduction de la sérotonine plaquettaire et hémorragies cérébrales ont été rarement décrits chez des nouveau-nés exposés in utero aux IRS. La survenue d'une entérocolite nécrosante a été rapportée chez des enfants exposés in utero à l'**escitalopram**, à la **paroxétine** et à la **venlafaxine**, allaités ou non.

Il n'est pas prouvé que la diminution ou l'arrêt des antidépresseurs en fin de grossesse permette d'éviter ou de limiter la survenue d'une toxicité néonatale.

### **Antidépresseurs et allaitement**

Dans une analyse de données, issues de 57 études parues entre 1966 et juillet 2002 où les concentrations d'antidépresseurs dans le plasma et le lait maternels et/ou le plasma des nourrissons ont été mesurées, la **nortriptyline**, la **paroxétine** et la **sertraline** produisaient des concentrations plasmatiques indétectables chez la plupart des enfants, et ont été considérées comme les molécules de choix pour une patiente qui allaite. La prise d'IRS a été associée à une diminution de la quantité de lait, de même qu'à une activation différée de la sécrétion lactée (> 72 heures après l'accouchement). La **fluvoxamine** et l'**escitalopram** sont les ISRS les moins étudiés lors de l'allaitement.

La dose relative d'IRS ingérée par un nourrisson est la plus basse avec la **fluvoxamine**, la **paroxétine** et la **sertraline**, et la plus élevée avec le **citalopram**, l'**escitalopram**, la **fluoxétine** et la **venlafaxine**. Sur la base de ces données et compte tenu du risque d'accumulation de l'antidépresseur chez le nourrisson, le **citalopram**, l'**escitalopram**, la **fluoxétine** et la **venlafaxine** ne sont pas des molécules de 1<sup>er</sup> choix pour une femme qui allaite. Il n'y a cependant aucun argument péremptoire pour changer un IRS contre un autre,

moins excrété dans le lait, si le bénéfice clinique maternel est bon. Le cas échéant, poursuivre l'antidépresseur prescrit pendant la grossesse, dans la mesure où l'exposition d'un enfant par le biais de l'allaitement est bien moindre que par celui du placenta.

Il n'y a pas de données pour la **miansérine**, le **moclobémide**, la **réboxétine** et la **trazodone** et des données très limitées pour le **bupropion**, la **duloxétine** et la **mirtazapine**. Il y a un risque d'accumulation chez un enfant allaité par une mère sous **fluoxétine**, vu la très longue demi-vie d'élimination de cet antidépresseur.

**Risques pour le nourrisson:** symptômes gastro-intestinaux, troubles de la régulation de la glycémie, agitation, irritabilité, difficultés à téter, somnolence, léthargie, troubles du sommeil, nervosité, tachypnée et hypotonie ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités par une mère sous antidépresseurs, exposés ou non in utero. Une absence d'effets indésirables a toutefois été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous antidépresseurs.

Une probable crise convulsive a été décrite chez un enfant de 6 mois allaité par une mère qui avait pris 2 doses de 150 mg de **bupropion** sur 3 jours. Somnolence, détresse respiratoire, difficultés à téter et à déglutir, pâleur, hypotonie et vomissements ont été décrits chez des nouveau-nés allaités par une mère sous **doxépine**, exposés ou non in utero; cet antidépresseur devrait être évité durant l'allaitement.

Des manifestations de sevrage peuvent rarement survenir chez l'enfant à l'arrêt de l'allaitement par une mère sous antidépresseurs.

## Extraits de millepertuis

### Grossesse

Catégorie de risque **C**.

Aux Etats-Unis, le Jarsin®300 est considéré comme un supplément diététique et n'a pas été évalué par la FDA.

Dans une étude de cohorte prospective, le taux de malformations majeures était similaire parmi 38 enfants exposés in utero au millepertuis durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, 48 enfants exposés aux antidépresseurs conventionnels et 51 enfants non exposés à des agents tératogènes connus.

### Allaitement

La concentration plasmatique d'**hyperforine**, mesurée chez 3 enfants allaités tout ou partiellement par des mères sous Jarsin® 900 mg/j, était inférieure à la limite de quantification chez tous les enfants; aucun effet indésirable n'a été rapporté chez ces enfants, ni chez d'autres, exposés ou non in utero, chez lesquels la concentration plasmatique n'a pas été mesurée. Coliques, somnolence et léthargie ont été décrites chez des enfants allaités par une mère sous millepertuis, exposés ou non in utero.

Dans une étude, le rapport de concentration lait/plasma d'**hyperforine** variait entre 0,04 et 0,13. La dose relative d'**hyperforine** ingérée par un enfant a été calculée entre 0,9 et 2,5% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

## Recommandations

### Grossesse

	A privilégier	A éviter	Remarques
1 <sup>er</sup> trimestre	sertraline ou reprendre un antidépresseur associé avec une bonne réponse clinique par le passé sauf la paroxétine	clomipramine bupropion fluoxétine paroxétine	si patiente a bien répondu sous clomipramine, bupropion ou fluoxétine, poursuivre le traitement
2 <sup>ème</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre	fluoxétine paroxétine	fluoxétine et paroxétine plus souvent associées avec toxicité néonatale
3 <sup>ème</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre	fluoxétine paroxétine	

### Allaitement

A privilégier	A éviter	Remarques
nortriptyline paroxétine sertraline	fluoxétine	le cas échéant, poursuivre antidépresseur prescrit pendant la grossesse

### A surveiller

- Sédation, agitation, irritabilité, perturbations du sommeil, effets indésirables gastro-intestinaux, difficultés à téter, prise pondérale insuffisante.
- Le cas échéant, interrompre l'allaitement tout ou partiellement et mesurer la concentration plasmatique de l'antidépresseur chez la mère et l'enfant.

**Cave :** l'allaitement par une mère qui continue le traitement antidépresseur pris avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi aggraver ou prolonger des manifestations de toxicité liées à une imprégnation foétale.

## Références

De Vera M.A. & Berard A.: Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy induced hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 74(2):362-369,2012.

Ellfolk M. & Malm H.: Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod. Toxicol.* 30(2):249-260,2010.

Grigoriadis S. et al.: Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J. Clin. Psychiat.* 74(4):e293-e308,2013.

Grigoriadis S. et al.: Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 348:f6932,2014.

Huang H. et al.: A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen. Hosp. Psychiat.* 36(1):13-18,2014.

Huybrechts K.F. et al.: Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9(3):e92778,2014.

Myles N. et al.: Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust. N. Z. J. Psychiat.* 47(11):1002-1012,2013.

Reis M. & Kallen B.: Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol. Med.* 40(10):1723-1733,2010.

Warburton W. et al.: A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiat. Scand.* 121(6):471-479,2010.

Yonkers K.A. et al.: Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 10:369-392,2014.



## ANTIPSYCHOTIQUES

### Antipsychotiques typiques

**C** chlorpromazine, chlorprothixène, clotiapine, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, perphénazine, promazine, zuclopenthixol

catégorie de risque non précisée: pipampérone, tiapride

**Tératogène:** les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir de façon concluante si les antipsychotiques typiques sont associés ou non à une augmentation du risque de malformations majeures.

Dans une étude prospective, le taux de malformations congénitales chez des enfants exposés aux **phénothiazines** durant les 4 premiers mois de gestation ne différait pas de celui des enfants contrôles; le taux de mortalité périnatale et le poids moyen à la naissance ne différaient pas entre les deux groupes. Dans une autre étude prospective, il y avait une augmentation significative du risque de malformations chez les enfants exposés durant le 1<sup>er</sup> trimestre aux phénothiazines en général (3,5%), et aux phénothiazines aliphatiques en particulier, notamment la **chlorpromazine** (5,7%), comparativement aux enfants non exposés (1,6%); toutefois, ces données ont été critiquées, vu le taux de malformations de 1,6% chez les contrôles, plus bas que les chiffres usuels de 2% à 4% dans la population générale. Un autre biais, relevé pour ces 2 études, concerne le fait que la majorité des mères avaient reçu des antipsychotiques comme antiémétique, anxiolytique ou somnifère, et non pour des troubles psychotiques; les doses étaient donc probablement inférieures à celles administrées à des patientes psychiatriques.

Dans une réanalyse de données issues d'études prospectives longitudinales avec un suivi allant jusqu'à 5 ans, il y avait une tendance non significative envers une augmentation des anomalies congénitales après exposition aux **phénothiazines** entre la 4<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine après la conception, pour traiter des nausées et des vomissements, comparativement à un groupe contrôle n'ayant pas reçu de phénothiazines; la fréquence d'anomalies congénitales sévères à 5 ans était de 5,4% dans le groupe phénothiazines et de 3,2% dans le groupe contrôle.

La **chlorpromazine** et l'**halopéridol** sont les antipsychotiques pour lesquels on dispose du plus grand recul d'utilisation chez la femme enceinte. L'**halopéridol** est à préférer en raison de son potentiel sédatif et hypotensif moindre. Toutefois, une possible association entre une exposition in utero à l'**halopéridol** et la survenue de malformations des membres ne pouvant pas être exclue, une échographie de niveau 2 est conseillée chez une femme enceinte ayant reçu cet antipsychotique au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.

Une échographie de niveau 2 consiste en un examen beaucoup plus approfondi qui s'effectue à l'aide d'un équipement plus perfectionné. Cet examen est souvent indiqué dans le cas de grossesses à haut risque ou lorsque des anomalies sont décelées à l'aide de l'échographie de niveau 1. Il dure généralement plus d'une heure.

**Risques pour le nouveau-né:** une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que tremblements, troubles du tonus musculaire, hyperréflexie, rigidité en roue dentée, torticolis, opisthotonos, mouvements anormaux, irritabilité, hyporéflexie, troubles de la thermorégulation, détresse respiratoire, cyanose, agitation motrice, apathie, ictère, régurgitations, reflux gastro-oesophagien, difficultés à téter, obstruction intestinale fonctionnelle, congestion nasale, thrombocytose, arythmie cardiaque, bradycardie, bloc atrio-ventriculaire, prolongation du QTc et distension abdominale, a été rapportée chez des

nouveau-nés dont la mère avait pris des antipsychotiques typiques jusqu'à l'accouchement. Ces manifestations, témoignant d'une imprégnation et/ou d'un syndrome de sevrage, s'estompaient généralement dans les 10 jours, à part un syndrome extrapyramidal dont la persistance durant plusieurs mois a été décrite. De rares cas de syndrome neuroleptique malin ont été rapportés durant la grossesse.

Dans une étude de suivi prospectif, une toxicité néonatale était significativement plus susceptible de survenir chez des nouveau-nés exposés in utero aux antipsychotiques typiques ou aux antipsychotiques atypiques (APA), comparativement à ceux exposés à des substances non foetotoxiques (21,6% vs 15,6% vs 4,2%).

### Antipsychotiques atypiques

- B** clozapine, lurasidone
- C** aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone

catégorie de risque non précisée: amisulpride, asénapine, palipéridone, sertindole, sulpiride

**Téatogénèse:** les données actuellement disponibles ne permettent pas d'établir de façon concluante si les APA sont associés ou non à une augmentation du risque de malformations majeures. Dans une étude rétrospective, la prise d'antipsychotiques pendant la grossesse était associée à une augmentation significative du risque de malformations congénitales, sans différence significative entre APA et antipsychotiques typiques ou entre un antipsychotique et un autre. Dans une étude de suivi prospectif, la prise d'APA durant le 1<sup>er</sup> trimestre était associée à un risque augmenté de malformations majeures comparativement à une exposition à des substances non tératogènes (22/430=5,1% vs 25/1'020=2,5% ORA 2,17 IC 1,20-3,91), ce qui reflétait possiblement un biais de détection concernant les malformations septales.

Le plus grand nombre de grossesses sous APA a été rapporté sous **clozapine, olanzapine, quétiapine** et **rispéridone**, sans configuration récurrente d'anomalies parmi les cas de malformations congénitales.

Il n'y a pas de données pour l'**amisulpride**, l'**asénapine**, la **lurasidone**, la **palipéridone**, le **sertindole** et le **sulpiride**, et des données très limitées pour l'**aripiprazole**.

Les APA, comme les antipsychotiques typiques, sont associés à une augmentation du risque de complications néonatales. La plupart des APA, en particulier la **clozapine** et l'**olanzapine**, apparaissent augmenter le risque de complications métaboliques gestationnelles. L'exposition aux APA a été associée à une augmentation du risque d'enfants gros (poids de naissance > percentile 90) pour l'âge gestationnel dans certaines études, et à un bas poids de naissance dans une autre étude. Ces risques ont été plus rarement rapportés avec les antipsychotiques typiques. Dans une étude, les patientes présentant une schizophrénie, avec ou sans antipsychotiques pendant la grossesse, avaient un risque augmenté d'enfants avec un bas poids de naissance, comparativement à la population générale.

Les concentrations d'antipsychotiques et, le cas échéant, de leurs métabolites, ont été mesurées dans le cordon ombilical et dans le sang maternel au moment de l'accouchement; les résultats de cette étude suggéraient que le fœtus était le moins exposé avec la **quétiapine**, et le plus exposé avec l'**olanzapine**.

**Risques pour le nouveau-né:** une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que dystocie de l'épaule, «floppy infant syndrome» ou syndrome du bébé flasque, convulsions, reflux gastro-oesophagien, diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque, arythmie

cardiaque, opisthotonos et apnées, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris de la **clozapine** jusqu'à l'accouchement. Des complications cardiovasculaires et respiratoires ont été décrites chez des nouveau-nés exposés à l'**olanzapine** ou à la **quétiapine** en fin de gestation. Tremblements, troubles des mouvements, convulsions, nervosité, irritabilité, difficultés à téter et somnolence ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés in utero à la **rispéridone**.

### **Antipsychotiques et allaitement**

L'allaitement par des femmes sous antipsychotiques est généralement associé avec peu d'effets indésirables chez les enfants. Le rapport de concentration lait/plasma est le plus élevé avec la **clozapine**. La dose relative d'antipsychotique ingérée par un enfant a été estimée entre 0,2% et 3,0% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg pour l'**halopéridol**, 6,1% et 10,7% pour l'**amisulpride**, 0,2% et 2,7% pour l'**olanzapine**, 2,8% et 4,7% pour la **rispéridone** et < 1% pour la plupart des autres antipsychotiques.

Il n'y a pas de données pour l'**asénapine**, la **lurasidone**, la **palipéridone** et le **sertindole**.

**Risques pour le nourrisson:** somnolence et léthargie ont été rapportées chez des enfants allaités par une mère sous **chlorpromazine**. Sédation, agitation, irritabilité, convulsions et instabilité cardiovasculaire ont été rapportés chez des enfants allaités par une mère sous **clozapine**; une agranulocytose, de résolution spontanée après l'arrêt de l'allaitement, a aussi été décrite. Somnolence, diarrhées, éruption cutanée, léthargie, troubles du sommeil, difficultés à téter, problèmes cardiaques, jaunisse et tremblements ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités par une mère sous **olanzapine**; la plupart d'entre eux avaient aussi été exposés in utero.

Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous antipsychotiques typiques ou APA, exposés ou non in utero.

## Recommandations

### Grossesse

	A privilégier	Remarques
1 <sup>er</sup> trimestre	halopéridol, olanzapine, rispéridone, quétiapine ou un autre antipsychotique associé avec une bonne réponse clinique par le passé	si patiente a bien répondu sous un antipsychotique, poursuivre le traitement
2 <sup>ème</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre	
3 <sup>ème</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre	

Cave : prescrire un supplément d'acide folique 5 mg/j à toutes les femmes sous antipsychotiques, au moins 1 mois avant le début de la grossesse et jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre.

### Allaitement

A privilégier	A éviter	Remarques
halopéridol olanzapine quétiapine	clozapine	le cas échéant, poursuivre antipsychotique prescrit pendant la grossesse

### A surveiller

- Somnolence, léthargie, agitation, irritabilité, diarrhées, troubles du sommeil, difficultés à téter, tremblements.
- Le cas échéant, interrompre l'allaitement tout ou partiellement, et mesurer la concentration plasmatique de l'antipsychotique chez la mère et l'enfant.

Cave : l'allaitement par une mère qui poursuit le traitement antipsychotique pris avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi aggraver ou prolonger des manifestations de toxicité liées à une imprégnation foétale.

## Références

Diav-Citrin O. et al.: Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J. Clin. Psychiat.* 66(3):317-322,2005.

Gentile S.: Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr. Bull.* 36(3):518-544,2010.

Habermann F. et al.: Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome. A prospective cohort study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 33(4):453-462,2013.

Reis M. & Kallen B.: Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J. Clin. Psychopharmacol.* 28(3):279-288,2008.

Trixler M. et al.: Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 65(9):1193-1206,2005.

## ANXIOLYTIQUES ET SEDATIFS

### BENZODIAZEPINES

#### Benzodiazépines et grossesse

- D** alprazolam, chlordiazépoxyde, clonazépam, clorazébate, diazépam, flunitrazépam, lorazépam, midazolam, oxazépam  
**X** flurazépam, témazépam, triazolam

catégorie de risque non précisée: bromazépam, clobazam, kétazolam, lormétazépam, nitrazépam, prazépam

**Tératogénèse:** l'augmentation du risque de malformations majeures liées aux benzodiazépines (BZD), pour autant qu'elle existe, ne serait que de faible ampleur, et pas associée a priori à une molécule plutôt qu'à une autre. Dans 2 méta-analyses, une augmentation faible mais significative du risque de malformations majeures, notamment de fentes labiales et/ou palatines, suite à une exposition aux BZD durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, a été mise en évidence dans les études cas-contrôles; les données issues des études de cohortes (méthodologie la plus fiable) n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformations majeures, notamment de fentes labiales et/ou palatines. Dans une étude, le risque de maladie cardiaque congénitale était significativement augmenté suivant l'exposition combinée aux inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et aux BZD durant le 1<sup>er</sup> trimestre, comparativement à une non exposition, après contrôle pour la maladie maternelle, l'âge et le revenu.

Ces résultats invitent à limiter au maximum la prescription de BZD pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et, le cas échéant, à rechercher spécifiquement une fente labiale et/ou palatine lors des contrôles ultrasonographiques (échographie de niveau 2; cf chapitre antipsychotiques). Sur un plan théorique, l'utilisation d'une BZD à demi-vie relativement courte et sans métabolites actifs, telle que le **lorazépam** ou l'**oxazépam**, semble préférable.

**Risques pour le nouveau-né:** une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que léthargie, troubles du tonus musculaire (hypotonie, hypertonie), hyporéflexie, hyperréflexie, convulsions, irritabilité, difficultés à téter, cyanose, hypothermie, hypoventilation, apnées, tremblements, vomissements, diarrhées, sudations, hyperactivité et tachypnée, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris des BZD jusqu'à l'accouchement. Cette symptomatologie s'estompait généralement en quelques jours.

Des effets indésirables témoignant d'une imprégnation par des BZD impliquent que des manifestations telles que léthargie, hypotonie, hyporéflexie, troubles de la succion, cyanose, hypothermie et/ou apnées soient présentes dès la naissance, comme décrit dans les cas de "floppy infant syndrome" ou syndrome du bébé flasque, alors que des manifestations de sevrage, avec tremblements, vomissements, diarrhées, irritabilité, hypertonie, hyperactivité, hyperréflexie et/ou tachypnée, peuvent être plus ou moins différées selon la demi-vie de la BZD impliquée, ou présentes peu après la naissance si la mère a interrompu le traitement de BZD quelques jours ou semaines avant l'accouchement.

La prise de BZD et autres molécules apparentées, telles que **zolpidem** et **zopiclone**, durant la grossesse a été associée à un risque significativement augmenté de prématurité, encore plus prononcé chez les femmes qui avaient pris ces substances en fin de grossesse, de bas poids de naissance, de score d'Apgar bas à 5 minutes, d'admission du nouveau-né aux soins intensifs et de diagnostic de syndrome de détresse respiratoire.

## **Benzodiazépines et allaitement**

Le rapport de concentration lait/plasma mesuré avec les BZD est habituellement inférieur à 1, mais la concentration dans le lait des molécules à longue demi-vie augmente graduellement lors de prises itératives. Ainsi, l'utilisation d'une BZD à demi-vie relativement courte et sans métabolites actifs, telle que l'**oxazépam** ou le **lorazépam**, à la posologie minimale efficace, semble préférable, dans le but théorique de limiter les effets indésirables et les risques d'accumulation chez l'enfant.

**Risques pour le nourrisson:** léthargie, perte pondérale, apnées, sédation, agitation et irritabilité ont été rapportées chez des nouveau-nés allaités par une mère sous BZD; la plupart de ces nourrissons avaient aussi été exposés in utero.

Une absence d'effet indésirable a toutefois été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous BZD.

## **Autres anxiolytiques et sédatifs**

### **Hydrate de chloral**

Catégorie de risque **C**. Un des métabolites a été associé à un risque tératogène chez l'animal. Le rapport de concentration lait/plasma du trichloréthanol, métabolite hypnotique actif, variait entre 0,6 et 0,8 chez une femme sous dichloralphénazone 1'300 mg le soir, 5 mois après l'accouchement. L'hydrate de chloral est à éviter durant la grossesse; il est probablement compatible avec l'allaitement.

### **Zolpidem**

Catégorie de risque **C**. Pas d'effet tératogène chez l'animal. Un cas d'abus de zolpidem pendant la grossesse, sans conséquences apparentes pour le nouveau-né, a été rapporté. Une incidence significativement plus élevée de naissances avant terme, de bas poids de naissance et d'enfants petits pour l'âge gestationnel parmi les enfants exposés in utero au zolpidem, comparativement à ceux non exposés, a été observée dans une étude. Le zolpidem est à éviter durant la grossesse; il est probablement compatible avec l'allaitement.

### **Zopiclone**

Catégorie de risque non précisée. Pas d'effet tératogène chez l'animal. Dans une étude de cohorte prospective chez 35 femmes ayant pris du zopiclone pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, il n'y avait aucun cas de malformations majeures ou mineures. Dans une étude chez 12 femmes entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour après l'accouchement, le rapport de concentration lait/plasma variait entre 0,4 et 0,7 après la prise d'une dose unique de 7,5 mg de zopiclone; la dose relative moyenne ingérée par un enfant a été calculée à 1,4% de la dose maternelle en mg/kg. Le zopiclone est à éviter durant la grossesse; il est probablement compatible avec l'allaitement.

## Recommandations

### Grossesse

	A privilégier	A éviter
1 <sup>er</sup> trimestre	lorazépam oxazépam	BZD à longue demi-vie
2 <sup>ème</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre
3 <sup>ème</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre

Certains auteurs ont conseillé de substituer la BZD prescrite par l'**oxazépam** au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre, les manifestations d'imprégnation ayant tendance à être moins fréquentes après l'exposition in utero à cette molécule qu'après l'exposition à d'autres BZD.

### Allaitement

A privilégier	A éviter	Remarques
lorazépam oxazépam zolpidem zopiclone	BZD à longue demi-vie	le cas échéant, poursuivre BZD prescrite pendant la grossesse

### A surveiller

- Sédation, hypotonie, difficultés à téter, prise pondérale insuffisante, apnées, irritabilité.
- Le cas échéant, interrompre l'allaitement tout ou partiellement.

Cave : l'allaitement par une mère qui continue la BZD prise avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi aggraver ou prolonger des manifestations de toxicité liées à une imprégnation fœtale.



## Références

Altshuler L.L. et al.: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am. J. Psychiat.* 153(5):592-606,1996.

Calderon-Margalit R. et al.: Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 201(6):579.e1-579.e8,2009.

Dolovich L.R. et al.: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 317(7162):839-843,1998.

Enato E. et al.: The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 33(1):46-48,2011.

Swortfiguer D. et al.: Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse. *Arch. Ped.* 12(9):1327-1331,2005.

## STABILISATEURS DE L'HUMEUR

### Lithium

#### Lithium et grossesse

Catégorie de risque **D**.

**Tératogène:** dans les années 1970, le lithium a été associé à un risque augmenté de malformations cardiovasculaires, en particulier l'anomalie d'Ebstein, caractérisée par une valve tricuspide abaissée dans le ventricule droit et une hypoplasie ventriculaire droite, souvent associées à des malformations septales, dont la fréquence, parmi les enfants nés de mères sous lithium au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, était estimée jusqu'à 400 fois supérieure à celle attendue dans la population générale qui est de l'ordre de 1/20'000. Ces chiffres, basés sur des données réunies dans un registre de cas déclarés volontairement, ont été revus à la baisse depuis lors.

Une augmentation significative du risque de malformations majeures en général, et cardiaques en particulier, chez des enfants nés de mères sous lithium pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, a été mise en évidence dans 2 études rétrospectives, mais pas dans une étude prospective. Dans 4 études cas-contrôles, impliquant 222 enfants avec une anomalie d'Ebstein et 44 enfants avec une atrésie de la tricuspide, aucune des mères n'avait pris du lithium pendant la grossesse, comparativement à 1/508 mères des groupes contrôles. Actuellement, le risque d'anomalie d'Ebstein lié à l'exposition au lithium durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse est estimé être 10 à 20 fois supérieur à celui de la population générale, ce qui signifie qu'il est au plus de 1/1'000.

Le risque tératogène du lithium reste mal déterminé en ce qui concerne le taux global de malformations majeures en général, et cardiaques en particulier dont le risque relatif varie entre 1 et 8 selon les études. Lors de la prise de lithium durant le 1<sup>er</sup> trimestre, une ultrasonographie de niveau 2 et une échocardiographie foetale entre les semaines 18 et 20 de gestation devraient être effectuées.

La lithémie mesurée dans le cordon ombilical est similaire à celle de la mère; il est donc essentiel d'éviter une toxicité maternelle afin d'éviter une toxicité foetale. La lithémie devrait être mesurée chaque semaine au cours du dernier mois de grossesse. Durant la seconde moitié de la grossesse, l'excrétion rénale de lithium augmente de 30 à 50%. Le taux de filtration glomérulaire diminue très rapidement après l'accouchement. Vu l'augmentation du risque de complications périnatales avec une lithémie élevée au moment de l'accouchement, il est conseillé de suspendre le traitement de lithium 24 à 48 heures avant une césarienne ou une induction, ou d'interrompre la prise dès le début du travail lors d'accouchement spontané. Juste après la délivrance, le lithium doit être réinstauré à la dose prescrite avant la grossesse.

Certains proposent de remplacer le lithium ou l'antiépileptique par un antipsychotique typique pendant le 1<sup>er</sup> trimestre ou l'entier de la grossesse, chez les patientes dont l'humeur avait été stabilisée sous antipsychotique par le passé.

**Risques pour le nouveau-né:** une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que léthargie, hypotonie et cyanose, parfois qualifiées de « floppy infant syndrome » ou syndrome du bébé flasque, diminution du réflexe de succion et du réflexe de Moro, murmure systolique, difficultés respiratoires, troubles du rythme cardiaque, tachycardie, bradycardie, régurgitation mitrale et tricuspidiennne, insuffisance cardiaque congestive, cardiomégalie, hypertension pulmonaire, diabète insipide néphrogène, polyhydramnios, goitre hypothyroïdien ou euthyroïdien, hépatomégalie, hypoglycémie, convulsions et

hyperbilirubinémie, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris du lithium jusqu'à l'accouchement. Cette symptomatologie disparaît généralement dans les 1 à 2 semaines; toutefois, le diabète insipide néphrogène peut persister jusqu'à 2 mois. Des lithémies élevées au moment de l'accouchement ont été associées à une augmentation du risque de complications périnatales.

L'exposition in utero au lithium a aussi été associée à une augmentation du risque de prématurité, notamment lors d'intoxication. Un poids élevé pour l'âge gestationnel a été rapporté chez des enfants exposés in utero au lithium.

## **Lithium et allaitement**

Selon l'American Academy of Pediatrics (2001), le lithium devrait être administré avec précaution à une mère qui allaite, vu qu'il a été associé à des effets indésirables significatifs chez quelques nourrissons. Dans la littérature, certains auteurs déconseillent l'allaitement sous lithium, tandis que d'autres considèrent qu'une mère sous lithium peut allaiter dans le cadre d'un choix informé. En pratique, la décision doit se faire sur une base individuelle. Une consultation de psychopharmacologie est recommandée.

Chez des nouveau-nés exposés in utero au lithium et allaités, la lithémie était approximativement égale à 50% de celle des mères durant la 1<sup>ère</sup> semaine, et diminuait à environ 30% au cours des semaines suivantes. Le rapport de concentration lait/plasma, mesuré dans une dizaine de cas, variait entre 0,34 et 0,70. En cas d'allaitement sous lithium, la mère doit être informée en particulier des risques liés à une déshydratation; si l'enfant présente un épisode fébrile, l'allaitement devrait être interrompu tout ou partiellement, et la lithémie mesurée chez la mère et l'enfant, en utilisant un tube ne contenant pas d'héparinate de lithium.

**Risques pour le nourrisson:** léthargie, cyanose et inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme ont été rapportées chez un nouveau-né exposé in utero et allaité par une mère sous lithium. Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous lithium et qui avaient été pour la plupart exposés in utero.

## **Lamotrigine**

### **Lamotrigine et grossesse**

Catégorie de risque **C**.

**Tératogénèse:** en regroupant les données de différents registres académiques indépendants, des malformations majeures ont été identifiées chez 63/2'369 (=2,7%) enfants exposés in utero à la lamotrigine. Dans une étude prospective basée sur le registre EURAP (European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy), le taux de malformations majeures, chez des femmes épileptiques sous monothérapie de lamotrigine, évaluées jusqu'à 12 mois, était de 2,9%. Dans une étude prospective basée sur le registre UKEPR (United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Registry), le taux de malformations majeures, chez des femmes épileptiques sous monothérapie de lamotrigine, évaluées jusqu'à 3 mois, était de 2,3% (49/2'093).

La fréquence de malformations majeures sous lamotrigine était dose-dépendante dans 1 étude, avec 1,7% à 2 mois et 2,0% à 12 mois sous < 300 mg/j, respectivement 3,6% et 4,5% sous ≥ 300 mg/j, mais pas dans 5 autres.

Un risque augmenté de fentes orales isolées lors d'une exposition à la lamotrigine au cours du 1<sup>er</sup> trimestre a été rapportée dans 2 études, mais pas dans 2 autres.

La clairance de la lamotrigine augmente significativement au cours de la grossesse, souvent déjà durant le 1<sup>er</sup> trimestre, et revient aux valeurs d'avant la conception au cours des 3 premières semaines après l'accouchement, commençant déjà à diminuer à la 32<sup>ème</sup> semaine de gestation.

L'augmentation de la clairance de la lamotrigine est liée à une augmentation du flux sanguin rénal en début de grossesse, et par la suite à une induction de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase 1A4 (UGT1A4) pour laquelle un polymorphisme génétique a été démontré, ce qui peut expliquer le fait que la variabilité interindividuelle de cet effet soit considérable. Un suivi de la concentration plasmatique de lamotrigine à raison d'une fois par mois durant la grossesse, et d'une fois chaque 3 à 4 jours pendant les 2 semaines suivant l'accouchement, est conseillé chez les patientes épileptiques. En cas d'association avec le valproate, celui-ci réduit l'induction du métabolisme de la lamotrigine associée à la grossesse.

**Risques pour le nouveau-né:** la lamotrigine est métabolisée exclusivement par glucuroconjugaison, processus métabolique très immature chez le fœtus et le nouveau-né. La concentration plasmatique de lamotrigine est similaire dans le cordon ombilical et le sang maternel, ce qui indique un libre passage à travers le placenta. Dans une étude, la concentration plasmatique de lamotrigine chez les nouveau-nés diminuait très lentement au cours des 72 heures suivant la naissance. Chez un enfant né à terme en bonne santé, non allaité, une élévation importante de la gamma-GT, qui s'est normalisée sur environ 10 mois, a été attribuée à une exposition in utero à la lamotrigine pendant toute la gestation. Aucun rapport de cas de toxicité néonatale n'a été identifié dans la littérature.

**Recommandations:** prescrire un supplément d'acide folique 5 mg/j à toutes les femmes sous lamotrigine et souhaitant devenir enceintes, au moins 1 mois avant le début de la grossesse et jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre.

### **Lamotrigine et allaitement**

L'allaitement sous lamotrigine a été rapporté dans une trentaine de cas; le rapport de concentration lait/plasma variait entre 0,06 et 1,5. La concentration plasmatique de lamotrigine chez les nouveau-nés variait entre 3% et 70% de celle des mères. La dose absolue de lamotrigine ingérée par un nourrisson a été estimée entre 0,08 et 1,77 mg/kg/j. La dose relative de lamotrigine ingérée par un nourrisson a été estimée entre 2% et 21% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

**Risques pour le nourrisson:** thrombocytose et apnées ont été rapportées chez des nouveau-nés exposés in utero et allaités par une mère sous lamotrigine. Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous lamotrigine et qui avaient été pour la plupart exposés in utero.

Selon certains, l'allaitement sous lamotrigine devrait être soigneusement évalué, vu l'augmentation du risque d'éruption cutanée potentiellement fatale rapportée chez des enfants épileptiques traités avec la lamotrigine.

### **Carbamazépine**

#### **Carbamazépine et grossesse**

Catégorie de risque **D**.

**Tératogénèse:** dans une méta-analyse avec 16 études de cohortes prospectives, impliquant notamment 795 enfants exposés in utero à une monothérapie de carbamazépine prescrite pour une épilepsie ou n'importe quelle autre indication, 42 d'entre eux (=5,3%) sont nés avec des anomalies congénitales, comparativement à 88 enfants contrôles sur 3'756 (=2,3%); les malformations les plus fréquentes touchaient le système cardiovasculaire (1,83%), les voies urinaires (0,78%) et le système nerveux central (0,52%). Dans une revue de la littérature, les auteurs ont identifié 11 études sur 13 qui n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformations majeures chez les enfants exposés à une monothérapie de carbamazépine pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de gestation. Dans une revue de 8 études de cohorte, la prévalence globale de malformations majeures associées à une monothérapie de carbamazépine pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse était de 3,3%.

En regroupant les données de différents registres académiques indépendants, des malformations majeures ont été identifiées chez 102/3'573 (=2,9%) enfants exposés in utero à la carbamazépine. Dans une étude prospective basée sur le registre EURAP, le taux de malformations majeures, chez des femmes épileptiques sous monothérapie de carbamazépine, évaluées jusqu'à 12 mois, était de 5,7%; il était dose-dépendant avec 1,3% sous < 400 mg/j, 3,2% sous  $\geq 400$  à < 1'000 mg/j et 7,7% sous  $\geq 1'000$  mg/j à 2 mois, 3,4%, 5,3% et 8,7% respectivement à 12 mois. Dans une étude prospective basée sur le registre UKEPR, le taux de malformations majeures, chez des femmes épileptiques sous monothérapie de carbamazépine, évaluées jusqu'à 3 mois, était de 2,6% (43/1'651), avec un effet dose-dépendant significatif.

L'incidence de spina bifida aperta, chez les enfants exposés à la carbamazépine durant le 1<sup>er</sup> trimestre de gestation, varie entre 0,6% et 1,7% dans les études prospectives. Malformations cranio-faciales mineures, hypoplasie des ongles, fente palatine, microcéphalie et retard de développement ont aussi été liés à l'exposition in utero à la carbamazépine.

Théoriquement, l'oxcarbazépine, qui ne produit pas de métabolite époxyde, pourrait être moins tératogène, cette spéculation n'étant pas confirmée actuellement.

**Risques pour le nouveau-né:** une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que somnolence, ictère, vomissements, difficultés à téter, dysfonction hépatique transitoire, troubles du tonus musculaire, tremblements, hyperexcitabilité, élévation de la gamma-GT et hypocalcémie (attribuée à l'induction enzymatique hépatique de la vitamine D), a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris de la carbamazépine jusqu'à l'accouchement. Il y a un risque de saignement néonatal, par diminution des facteurs dépendants de la vitamine K.

**Recommandations:** prescrire un supplément d'acide folique 5 mg/j à toutes les femmes sous carbamazépine et souhaitant devenir enceintes, au moins 1 mois avant le début de la grossesse et jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre. Une supplémentation de phytoménadione (vitamine K) 10 à 20 mg/j par voie orale peut être administrée à la mère pendant le dernier mois de grossesse (pas de consensus); une dose de phytoménadione de 1 mg par voie parentérale (im ou iv) doit être administrée au nouveau-né immédiatement après la naissance afin de prévenir des saignements (consensus).

### **Carbamazépine et allaitement**

Selon l'American Academy of Pediatrics (2001), la carbamazépine est compatible avec l'allaitement. Ces recommandations sont basées essentiellement sur des cas anecdotiques et des études chez des patientes épileptiques le plus souvent sous polythérapie. Le rapport de concentration lait/plasma varie entre 0,2 et 1,2 pour la carbamazépine et entre 0,15 et 1,8 pour la carbamazépine-époxyde, mais reste en moyenne inférieur à 1,0 pour ces 2

molécules. La dose relative de carbamazépine ingérée par un nourrisson a été estimée entre 1,6% et 4,7%, et celle de carbamazépine + carbamazépine-époxyde entre 3,3% et 5,7%, de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

**Risques pour le nourrisson:** dysfonction hépatique, hépatite cholestatique, vomissements et perte pondérale, sédation, difficultés à téter et épisodes convulsifs ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités par une mère sous carbamazépine, tous exposés in utero.

Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous carbamazépine et qui avaient été pour la plupart exposés in utero.

## **Oxcarbazépine**

### **Oxcarbazépine et grossesse**

Catégorie de risque **C**.

**Tératogénèse:** une étude rétrospective portant sur 248 grossesses sous monothérapie d'oxcarbazépine avec 6 cas (=2,4%) de malformations majeures, et 61 grossesses sous polythérapie comprenant l'oxcarbazépine avec 4 cas (=6,6%) de malformations majeures, chez des patientes épileptiques, suggère que l'exposition in utero à une monothérapie d'oxcarbazépine ne semble pas être associée à une augmentation du risque de malformations majeures. Dans une autre étude rétrospective, il y avait 11 cas de malformations majeures parmi 393 enfants nés vivants (=2,8%) exposés à l'oxcarbazépine durant le 1<sup>er</sup> trimestre. Dans une étude de cohorte partiellement prospective, il y avait 4 cas de malformations majeures parmi 182 enfants (=2,2%) exposés durant le 1<sup>er</sup> trimestre à une monothérapie d'oxcarbazépine.

La concentration plasmatique de 10,11-dihydro-10-hydroxycarbamazépine, un dérivé monohydroxylé (MHD), métabolite actif de l'oxcarbazépine, diminue au cours de la grossesse, déjà au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, et peut augmenter de 1,5 à 13 fois après l'accouchement. L'augmentation de la clairance de MHD est vraisemblablement liée à une induction du système de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase pour laquelle un polymorphisme génétique a été démontré; cet effet peut être très variable selon les cas. Toutefois, la liaison du MHD aux protéines plasmatiques étant de l'ordre de 40%, des changements de la fraction libre pendant la grossesse sont peu susceptibles d'être cliniquement significatifs.

**Risques pour le nouveau-né:** les concentrations d'oxcarbazépine et de MHD mesurées dans le cordon ombilical sont similaires aux concentrations plasmatiques maternelles, ce qui indique un libre passage à travers le placenta.

Une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que difficultés à téter, régurgitations, tremblements, irritabilité, tremblements, cri haut perché et hyponatrémie, a été rapportée chez un nouveau-né exposé à une monothérapie d'oxcarbazépine 1'400 mg/j durant toute la gestation; des malformations rénales et cardiaques ont également été notées.

**Recommandations:** prescrire un supplément d'acide folique 5 mg/j à toutes les femmes sous oxcarbazépine et souhaitant devenir enceintes, au moins 1 mois avant le début de la grossesse et jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre. Une supplémentation de phytoménadione (vitamine K) 10 à 20 mg/j par voie orale peut être administrée à la mère pendant le dernier mois de grossesse (pas de consensus); une dose de phytoménadione de 1 mg par voie parentérale (im ou iv) doit être administrée au nouveau-né immédiatement après la naissance afin de prévenir des saignements (consensus).

## Oxcarbazépine et allaitement

Le rapport de concentration lait/plasma varie entre 0,5 et 9,0 pour l'oxcarbazépine et entre 0,5 et 0,9 pour le MHD. La dose relative d'oxcarbazépine ingérée par un enfant a été estimée entre 1,5% et 1,7% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

Chez un enfant exposé in utero à l'oxcarbazépine 3 x 300 mg/j, et allaité depuis le 3<sup>ème</sup> jour, la concentration plasmatique a été mesurée à 0,08 µg/ml pour l'oxcarbazépine et 0,2 µg/ml pour le MHD au 5<sup>ème</sup> jour, ce qui était égal respectivement à 12% et 7% des concentrations plasmatiques mesurées le 1<sup>er</sup> jour.

**Risques pour le nourrisson:** l'absence d'effets indésirables a été rapportée chez 3 nouveau-nés, exposés in utero, et allaités par une mère sous oxcarbazépine.

## Valproate

### Valproate et grossesse

Catégorie de risque **D**.

**Tératogenèse:** dans de nombreuses études, une tératogenèse structurelle et fonctionnelle du valproate, qui est le plus tératogène des antiépileptiques et des stabilisateurs de l'humeur, a été démontrée. La tératogenèse liée au valproate est dose-dépendante, avec un risque plus important de malformations majeures, notamment de défauts de fermeture du tube neural, à des doses supérieures à 600 à 1'000 mg/j. Dans une étude prospective basée sur le registre EURAP, le taux de malformations majeures sous monothérapie de valproate, évaluées jusqu'à 12 mois après la naissance, était de 9,3%; il était dose-dépendant avec 4,2% sous < 700 mg/j, 9,0% sous ≥ 700 à < 1'500 mg/j et 23,2% sous ≥ 1'500 mg/j à 2 mois, 5,6%, 10,4% et 24,2% respectivement à 12 mois.

Le risque de défauts de fermeture du tube neural chez les enfants exposés au valproate pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse varie entre 1% et 5% selon les études. La myéломéningocèle est localisée le plus souvent au niveau sacré ou lombo-sacré (localisation plus variable sous carbamazépine). Malformations cardiaques, hypospadias, malformations des membres et autres anomalies squelettiques ont aussi été liées à l'exposition in utero au valproate.

Le risque de malformations pourrait être limité en diminuant la dose quotidienne totale de valproate et en la fractionnant en 3 prises au minimum.

La survenue de malformations majeures et/ou d'anomalies cranio-faciales mineures caractérisant le syndrome fœtal au valproate, chez un enfant exposé in utero, est une contre-indication à la poursuite de cette molécule lors de grossesses ultérieures, le risque de récurrence étant > 43%.

**Risques pour le nouveau-né:** la concentration de valproate dans le cordon ombilical tend à être plus élevée que dans le sang maternel. Une toxicité néonatale, avec des manifestations telles que troubles du tonus musculaire, tremblements, irritabilité, nervosité, agitation, hyperexcitabilité, convulsions, instabilité thermique, difficultés à téter, vomissements, détresse respiratoire, hyperbilirubinémie, hypoglycémie, thrombocytopenie et hyperammoniémie, a été rapportée chez des nouveau-nés dont la mère avait pris du valproate jusqu'à l'accouchement, en particulier à des doses élevées au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre; ces manifestations débutaient 12 à 48 heures après la naissance et duraient entre 2 jours et 4 semaines, rarement davantage.

Hyperglycémie transitoire, décélérations de la fréquence cardiaque, hépatotoxicité fatale ou non, déplétion des facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X) dépendant de la vitamine K et de fibrinogène ont aussi été décrites chez des enfants exposés in utero au valproate.

**Recommandations:** prescrire un supplément d'acide folique 5 mg/j. à toutes les femmes sous valproate et souhaitant devenir enceintes, au moins 1 mois avant le début de la grossesse et jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre.

### **Valproate et allaitement**

Selon l'American Academy of Pediatrics (2001), le valproate est compatible avec l'allaitement. Ces recommandations sont basées essentiellement sur des cas anecdotiques et des études chez des patientes épileptiques, le plus souvent sous polythérapie, où les concentrations de valproate dans le lait variaient entre < 1% et 10% des concentrations plasmatiques maternelles, ainsi que sur les rares cas d'effets indésirables rapportés chez les nourrissons. La dose relative de valproate ingérée par un nourrisson a été estimée entre 0,4% et 7,0% de la dose maternelle quotidienne en mg/kg.

Certains déconseillent toutefois l'allaitement sous valproate en raison de l'augmentation du risque d'hépatotoxicité fatale chez les enfants épileptiques de moins de 2 ans traités avec du valproate.

**Risques pour le nourrisson:** purpura thrombocytopénique, anémie, hypotonie, excitabilité, somnolence et ictère néonatal ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés in utero et allaités par une mère sous valproate.

Une absence d'effets indésirables a cependant été notée chez une majorité des nouveau-nés allaités par une mère sous valproate et qui avaient été pour la plupart exposés in utero.



## RECOMMANDATIONS

### Grossesse

	A privilégier	A éviter	Remarques
1 <sup>er</sup> trimestre	lamotrigine quétiapine lithium	valproate	si patiente a bien répondu sous molécule autre que valproate, poursuivre le traitement
2 <sup>ème</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre	valproate	
3 <sup>ème</sup> trimestre	idem 1 <sup>er</sup> trimestre	valproate	

### Allaitement

A privilégier	A éviter	Remarques
lamotrigine carbamazépine valproate	lithium sauf dans certains cas	le cas échéant, poursuivre molécule prescrite pendant la grossesse

### A surveiller

- Apparition d'effets indésirables chez le nourrisson.
- Le cas échéant, interrompre l'allaitement tout ou partiellement, et mesurer la concentration plasmatique du stabilisateur de l'humeur chez la mère et l'enfant.

Cave : l'allaitement par une mère qui continue le traitement stabilisateur de l'humeur pris avant l'accouchement pourrait conférer une certaine protection contre la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage chez l'enfant, mais pourrait aussi aggraver ou prolonger des manifestations de toxicité liées à une imprégnation foétale.

## Références

American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 108(3):776-789,2001.

Galbally M. et al.: Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust. N. Z. J. Psychiat.* 44(11):967-977,2010.

Hernandez-Diaz S. et al.: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurol.* 78(21):1692-1699,2012.

Meador K.J. et al.: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N. Engl. J. Med.* 360(16):1597-1605,2009.

Veiby G. et al.: Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J. Neurol.* 261(3):579-588,2014.

## LISTE DES MEDICAMENTS EN DCI ET NOMS COMMERCIAUX

DCI	NOMS COMMERCIAUX
<u>antidépresseurs</u>	
agomélatine	Valdoxan®
amitriptyline	Saroten® Retard, Tryptizol®
bupropion	Zyban®, Wellbutrin® XR
citalopram	Seropram®, Claropram® et autres génériques
clomipramine	Anafranil®
dibenzépine	Noveril® TR
doxépine	Sinquane®
duloxétine	Cymbalta®
escitalopram	Cipralex®
fluoxétine	Fluctine®, Fluocim® et autres génériques
fluvoxamine	Floxyfral®, Flox-ex®
imipramine	Tofranil®
miansérine	Tolvon® et générique
millepertuis	Arkocaps® Millepertuis, Deprivita®, Hypericum-Mepha®, Hyperiforce®, Hyperimed®, Hyperiplant® Rx, Hyperval®, Jarsin®, Lucilio®, Mandal®, Rebalance®, Remotiv®, Sanalum®, Solevita® forte
mirtazapine	Remeron® et génériques
moclobémide	Aurorix®, Moclo A®
nortriptyline	Nortrilen®
opipramol	Insidon®
paroxétine	Deroxat®, Paronex® et autres génériques
réboxétine	Edronax®
sertraline	Zoloft®, Seralin-Mepha®, Sertragen® et autres génériques
trazodone	Trittico®
trimipramine	Surmontil® et génériques
venlafaxine	Efexor®, Venlax® ER et autres génériques
<u>antipsychotiques</u>	
amisulpride	Solian® et génériques
aripiprazole	Abilify®
chlorpromazine	Chlorazin®
chlorprothixène	Truxal®, Truxaletten®
clotiapine	Entumine®
clozapine	Léponex®, Clopin® eco
flupentixol	Fluanxol®
fluphénazine	Dapotum® D
halopéridol	Haldol®
lévomépromazine	Nozinan®
olanzapine	Zyprexa®
palipéridone	Invega®, Xeplion®
perphénazine	Trilafon®
pipampérone	Dipiperon®
promazine	Prazine®
quétiapine	Seroquel®
rispéridone	Risperdal® et génériques
sertindole	Serdolect®

sulpiride	Dogmatil®
tiapride	Tiapridal®
zuclopenthixol	Clopixol®

benzodiazepines et apparentés

alprazolam	Xanax® et génériques
bromazépam	Lexotanil®
chlordiazépoxyde	avec bromure de clidinium (Librax®, Librocol®) avec amitriptyline (Limbitrol®)
clobazam	Urbanyl®
clonazépam	Rivotril®
clorazépate	Tranxilium® et générique
diazépam	Valium®, Pacement®, Psychopax®, Stesolid®
flunitrazépam	Rohypnol®
flurazépam	Dalmadorm®
kétazolam	Solatran®
lorazépam	Temesta®, Lorasifar®, Sedazin®
lormétazépam	Loramet®, Noctamid®
midazolam	Dormicum® et génériques
nitrazépam	Mogadon®
oxazépam	Seresta®, Anxiolit®
prazépam	Demetrim®
témazépam	Normison®
triazolam	Halcion®
zolpidem	Stilnox®, Zoldorm® et autres génériques
zopiclone	Imovane® et générique

stabilisateurs de l'humeur

acétate de lithium	Quilonorm®
carbonate de lithium	Priadel retard®, Quilonorm® retard
citrate de lithium	Litarex®
sulfate de lithium	Lithiofor®
lamotrigine	Lamictal® et génériques
carbamazépine	Tégréto®, Carsol® CR, Neurotop® retard, Timonil®
oxcarbazépine	Trileptal®, Apydan® extent
valproate	Depakine®, Convulex®, Orfiril® et autres génériques

DCI : dénomination commune internationale

## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<hr/>	
<b>Médicaments et grossesse</b>	<b>1</b>
<b>Médicaments et allaitement</b>	<b>3</b>
Références	7
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>	<b>8</b>
<hr/>	
<b>Antidépresseurs tricycliques et apparentés</b>	<b>8</b>
<b>Autres antidépresseurs et grossesse</b>	<b>8</b>
<b>Antidépresseurs et allaitement</b>	<b>11</b>
<b>Extraits de millepertuis : grossesse et allaitement</b>	<b>12</b>
<b>Recommandations</b>	<b>13</b>
Références	14
<b>ANTIPSYCHOTIQUES</b>	<b>15</b>
<hr/>	
<b>Antipsychotiques et grossesse</b>	<b>15</b>
<b>Antipsychotiques atypiques et grossesse</b>	<b>16</b>
<b>Antipsychotiques et allaitement</b>	<b>17</b>
<b>Recommandations</b>	<b>18</b>
Références	19
<b>ANXIOLYTIQUES ET SÉDATIFS</b>	<b>20</b>
<hr/>	
<b>Benzodiazépines et grossesse</b>	<b>20</b>
<b>Benzodiazépines et allaitement</b>	<b>21</b>
<b>Autres anxiolytiques et sédatifs</b>	<b>21</b>
<b>Hydrate de chloral</b>	<b>21</b>
<b>Zolpidem</b>	<b>21</b>
<b>Zopiclone</b>	<b>21</b>
<b>Recommandations</b>	<b>22</b>
Références	23
<b>STABILISATEURS DE L'HUMEUR</b>	<b>24</b>
<hr/>	
<b>Lithium</b>	<b>24</b>
<b>Lamotrigine</b>	<b>25</b>
<b>Carbamazépine</b>	<b>26</b>
<b>Oxcarbazépine</b>	<b>28</b>
<b>Valproate</b>	<b>29</b>
<b>Recommandations</b>	<b>31</b>
Références	32
<b>LISTE DES MÉDICAMENTS EN DCI ET NOMS COMMERCIAUX</b>	<b>33</b>
<hr/>	