



Le coin du prescripteur

Médicaments à visée psychiatrique pendant la grossesse et l'allaitement

Psychopharmacology in pregnancy and breastfeeding. Payne JL. Psychiatr Clin N Am 2017 ; 40(2) : 217-38.

L'existence d'une dépression pendant la grossesse a un impact négatif sur celle-ci, et elle est corrélée à un risque élevé de dépression du post-partum (DPP). Les enfants exposés à une dépression maternelle ont un taux plus élevé de cortisol, et ils sont plus vulnérables au stress psychologique. La DPP a un impact négatif sur le lien mère-enfant, sur le maternage et sur le développement de l'enfant. Le suicide maternel suite à une DPP représente environ 20 % des décès maternels pendant cette période, et il est donc une cause importante de mortalité. Une femme peut par ailleurs souffrir d'un trouble bipolaire ou d'une autre pathologie psychiatrique avant la grossesse. L'arrêt du traitement pendant la grossesse augmente fortement le risque de récurrence de la pathologie. La prise d'un traitement à visée psychiatrique pose des problèmes spécifiques pendant la grossesse et l'allaitement. Chaque situation devra donc être discutée au cas par cas, d'autant que ces femmes ont eu ou peuvent également avoir d'autres facteurs de risque qu'il faudra prendre en compte (tabagisme, consommation d'alcool, toxicomanie, autres pathologies nécessitant un traitement...).

Considérations générales concernant la grossesse

Dans l'idéal, il serait utile de planifier la grossesse et d'informer la femme sur les méthodes d'espacement des naissances, et sur la compatibilité de son traitement avec la grossesse. Si une femme prend un médicament qui est déconseillé pendant la grossesse sauf s'il est absolument indispensable, il sera nécessaire d'en discuter avec elle et éventuellement avec son compagnon, et d'envisager les implications d'une grossesse. Avoir cette discussion 6 à 12 mois avant le démarrage d'une grossesse permettra de prendre le temps de modifier le traitement pour le rendre compatible avec la grossesse tout en étant efficace. La grossesse n'est pas toujours planifiée, et un praticien a donc de très fortes chances de devoir conseiller un jour une patiente traitée par psychotropes et qui découvre qu'elle est enceinte. Il est impératif d'éviter d'arrêter immédiatement le traitement suite à la découverte de la grossesse : cela sera très anxiogène pour la femme, et cela risque d'induire à la fois un syndrome de sevrage et une réapparition des troubles psychiatriques. L'embryon a déjà été exposé au traitement, et s'il s'avère nécessaire de stopper la prise de certains produits, il est recommandé de le faire de façon soigneusement contrôlée et planifiée.

Les modifications physiologiques destinées à adapter le corps maternel aux demandes de la grossesse peuvent avoir un impact important sur la pharmacocinétique des médicaments pris par la mère. Le volume plasmatique augmente d'environ 50 %, ce qui augmente le volume de distribution. Le niveau d'élimination urinaire augmente également, et l'activité de certaines enzymes hépatiques augmente tandis que celle d'autres enzymes diminue. Dans certains cas, rechercher le taux plasmatique des médicaments sera nécessaire. Dans le cas contraire, le praticien devra suivre des principes de base tels que la prescription d'une posologie aussi basse que possible pour rester efficace.

Considérations générales concernant l'allaitement

Les bénéfices de l'allaitement sont bien documentés, et l'AAP (Association Américaine de Pédiatrie) recommande l'allaitement exclusif pendant les 6 premiers mois, et sa poursuite jusqu'à 1 an et plus, aussi longtemps que souhaité par la mère et l'enfant. Tous les psychotropes sont excrétés dans le lait. Dans la mesure où le fœtus a été exposé au traitement maternel, la meilleure option est a priori de poursuivre ce traitement pendant l'allaitement, sauf dans quelques cas particuliers : rechute maternelle nécessitant un traitement plus important, produit susceptible d'avoir des effets secondaires sérieux chez l'enfant allaité, ou survenue d'effets secondaires chez l'enfant allaité. Si le traitement doit être modifié pendant l'allaitement, on discutera avec la mère du rapport bénéfices/risques de la poursuite de l'allaitement avec ce traitement. L'enfant sera suivi régulièrement à la recherche d'un effet secondaire. Si nécessaire, on recherchera de temps à autre le taux sérique de produit actif chez l'enfant.

Antidépresseurs

Ce sont les psychotropes les plus couramment prescrits pendant la grossesse et l'allaitement, et les produits pour lesquels il existe le plus de données. Un biais possible des études plus anciennes concernant ces produits (et les psychotropes en général) est l'absence de contrôle des résultats pour la pathologie psychiatrique maternelle et les facteurs qui y sont associés. Les études plus récentes ont pris ce facteur en compte, et globalement la plupart des antidépresseurs n'augmentent pas ou augmentent peu le risque d'effets négatifs chez l'enfant. La plupart sont relativement sans danger pendant la grossesse.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ont fait l'objet de 4 méta-analyses qui n'ont pas constaté d'augmentation significative du risque pour le fœtus. La plupart des études sur **les tricycliques** n'ont pas constaté non plus d'augmentation du risque de malformation, bien qu'une étude épidémiologique ait fait état d'une augmentation significative du risque de malformations sévères. Les études sur **le bupropion** n'ont pas constaté d'impact négatif. Les données sur les autres antidépresseurs sont succinctes mais plutôt rassurantes. Une des conséquences possibles de la prise d'antidépresseurs pendant la grossesse est la survenue de problèmes d'adaptation à la vie extra-utérine chez le nouveau-né. On ne sait pas dans quelle mesure ce problème constitue un syndrome de sevrage, ou s'il est une manifestation de la toxicité du produit (ou la combinaison des deux). La littérature sur le sujet manque de fiabilité : pas de définitions précises, pas d'outils d'évaluation de l'enfant, pas d'évaluation en aveugle, pas de connaissances sur l'impact à long terme de la prévention ou du traitement. Des études sur le sujet sont nécessaires. Les antidépresseurs peuvent être pris pendant l'allaitement pour la grande majorité d'entre eux, dans la mesure où leur taux lacté est faible, et où le taux sérique de l'enfant est bas ou indétectable. L'enfant sera suivi régulièrement.

Les stabilisateurs de l'humeur

L'acide valproïque et **la carbamazépine** ne devraient pas être utilisés pendant la grossesse en raison du risque élevé de malformations qu'induisent ces produits. S'ils doivent absolument être utilisés, on pourra prescrire à la mère de prendre des folates à dose élevée (4 mg/jour) pour tenter de réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural, et rechercher d'éventuelles malformations à l'échographie. Ces 2 produits sont compatibles avec l'allaitement. **La lamotrigine** en monothérapie ne semble pas présenter de risques pour le fœtus. La posologie pendant la grossesse devra souvent être ajustée à la hausse, puis réajustée en post-partum. Elle est compatible avec l'allaitement. La recherche de son taux sérique infantile pourra être utile pendant la période d'ajustement de la posologie en post-partum.

La prise de **lithium** pendant le 1^{er} trimestre de grossesse augmente fortement le risque de malformations cardiaques congénitales, mais une méta-analyse a constaté que cela survenait chez moins de 1 % des fœtus exposés. Le lithium semble également avoir une toxicité périnatale. En fonction de l'évolution des signes cliniques chez la femme, on pourra envisager une diminution progressive du traitement, sa suspension et sa reprise après l'accouchement. Si le risque de rechute est important, on pourra diminuer la posologie pendant toute la durée du 1^{er} trimestre de la grossesse. Le taux sérique maternel de lithium sera suivi de près pendant la grossesse et l'accouchement, ainsi qu'en post-partum, afin d'ajuster la posologie. L'allaitement peut présenter des risques pour l'enfant. Une étude a constaté un faible niveau d'exposition via le lait maternel, mais elle portait sur peu d'enfants. Lorsqu'une mère traitée par lithium souhaite allaiter, la lithémie de son enfant sera régulièrement suivie, et la mère sera avertie des risques et de la conduite à tenir en cas de déshydratation chez son bébé (en cas de pathologie gastro-intestinale par exemple).

Les antipsychotiques

Globalement, ces produits sont relativement sans danger pendant la grossesse, et l'arrêt du traitement expose la femme à un risque majeur de rechute et de décompensation sévère (infanticide et suicide en particulier). De nombreux antipsychotiques sont corrélés à une prise de poids importante pendant la grossesse, et à une augmentation du risque de diabète gestationnel. Les produits qui traversent le moins la barrière placentaire sont **la quétiapine, la rispéridone, l'halopéridol et l'olanzapine**. Il existe très peu de données sur l'éventuel impact à long terme de l'exposition du fœtus à ces produits. Après la naissance, le nouveau-né exposé in utero pourra présenter une agitation, une dystonie, une hypertonie et/ou un tremor. Leur taux lacté est habituellement faible, mais il existe très peu de données sur l'éventuel impact à long terme d'une exposition via l'allaitement. L'enfant sera régulièrement suivi à la recherche d'effets secondaires.

Les anxiolytiques

Les résultats des études sur la prise de **benzodiazépines** pendant la grossesse sont contradictoires, certaines faisant état de problèmes d'adaptation en post-partum précoce (dysrégulation de la température, épisodes d'apnée, Apgar bas à la naissance, hypotonie, succion faible), ainsi que d'un risque plus élevé de fentes labiale et/ou palatine, ce risque étant faible d'après d'autres études, mais il pourrait être plus élevé si la benzodiazépine est combinée à un IRS. Il est préférable d'utiliser des molécules à courte demi-vie pendant l'allaitement, afin de limiter leur impact sédatif chez le bébé.

Même si ce n'est a priori pas une de ses indications, il est possible d'utiliser **la gabapentine** comme anxiolytique pendant la grossesse, même si elle semble augmenter le risque d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance. **La prégabaline** peut également être utilisée. Il existe peu de données à son sujet, mais elle ne semble pas augmenter le risque de malformations. **La buspirone** est une autre possibilité, mais il n'existe aucune donnée concernant son éventuel impact sur le fœtus.

Les stimulants

Les données concernant ces produits pendant la grossesse et l'allaitement sont succinctes, et elles proviennent de femmes souvent sous polytraitement. Ces produits sont habituellement prescrits en cas de troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Même s'ils ne semblent pas augmenter le risque de malformation, ils semblent augmenter celui de fausses couches. L'arrêt du traitement pendant la grossesse pourra être envisagé chez de nombreuses femmes.

En conclusion

Les données concernant les psychotropes restent largement insuffisantes, en particulier parce que nombre d'études n'ont pas correctement pris en compte les variables confondantes que sont la pathologie maternelle et ses facteurs corrélés, qui peuvent avoir un impact indépendant sur la grossesse et sur l'enfant. Globalement, les études plus récentes menées selon une méthodologie de meilleure qualité sont plutôt rassurantes, en particulier celles qui concernent les antidépresseurs. Il serait nécessaire de mener des études rigoureuses sur la sécurité des antipsychotiques pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que sur l'impact à long terme des psychotropes chez l'enfant. Le traitement pendant ces périodes sera discuté au cas par cas, en prenant en compte le fait que l'arrêt du traitement maternel peut avoir un impact négatif significativement plus sévère pour la mère et son enfant que la poursuite du traitement pendant la grossesse et l'allaitement.

Bibliographie

- Bogen DL et al. Three cases of lithium exposure and exclusive breastfeeding. *Arch Womens Ment Health* 2012 ; 15 : 69-72.
- Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004 ; 38 : 1265-71.
- Hanley GE, Oberlander TF. The effect of perinatal exposures on the infant: antidepressants and depression. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014 ; 28 : 37-48.
- Iqbal MM et al. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002 ; 53 : 39-49.
- McAllister-Williams et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol* 2017 ; 31 : 519-552. Texte intégral téléchargeable à : <https://spiral.imperial.ac.uk:8443/bitstream/10044/1/48784/2/BAP%20Perinatal%20guide-line%20Submitted%20version.doc>
- Moretti ME. Psychotropic drugs in lactation - Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 2009 ; 16 : e49-57.
- Pearlstein T. Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period. *Womens Health* 2013 ; 9 : 605-15.
- Rahimi R et al. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors : a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol* 2006 ; 22 : 571-5.
- Robinson GE. Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012 ; 19(3) : e380-6.
- Tracy TS et al. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 633-9.

Vous pouvez lire également :

- Anxiolytiques et sédatifs. *Doss All* 2010 ; 84 : 13-7.
- Antipsychotiques et allaitement. *Doss All* 2005 ; 64 : 16-19.
- Antidépresseurs tricycliques. *Doss All* 2014 ; 98 : 19-22.
- Antidépresseurs IRS. *Doss All* 2014 ; 99 : 16-21.
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. *Doss All* 2014 ; 100 : 19-22.
- Gestion d'un traitement antidépresseur pendant la grossesse et l'allaitement. *Doss All* 2016 ; 112 : 11-2.
- Traitement du trouble bipolaire pendant l'allaitement. *Doss All* 2017 ; 127 : 16-20.