

Grossesse, allaitement et traitement par des antipsychotiques

Michel Floris, Damien Lecompte, André De Nayer, Laurent Mallet, Frans Vandendriessche,
Claudine Mertens, Chris Bervoets, Haitham Mourad, Johan Detraux

1. Introduction

Jusqu'au milieu du 20^e siècle, la plupart des médecins pensaient que l'utérus constituait un environnement protecteur pour le fœtus et un bouclier contre l'environnement externe. Lorsqu'on a découvert que les femmes qui contractaient la rubéole durant le premier trimestre de la grossesse donnaient fréquemment naissance à des enfants présentant des anomalies anatomiques spécifiques, on s'est rendu compte que l'environnement externe pouvait influencer l'évolution foetale. Cependant, en dépit de ces observations, il a fallu attendre la catastrophe de la thalidomide pour qu'on prenne conscience que la prise de médicaments pendant la grossesse exerce également une influence sur le fœtus (1).

A la suite des nouveaux traitements, il s'est produit une normalisation du taux de fertilité chez les femmes souffrant de schizophrénie par rapport aux décennies précédentes (2). Les femmes présentant des troubles du spectre schizophrénique ont un nombre de grossesses comparable à celui des femmes ne présentant pas de maladie mentale grave (3).

De nombreuses études ont clairement indiqué que tous les médicaments psychotropes, y compris les antipsychotiques, diffusent facilement à travers le placenta et exercent de ce fait potentiellement un effet sur l'enfant (1, 2, 4). Toutefois, les deux médicaments les plus tératogènes dans la psychopharmacopée sont le lithium et les anticonvulsivants (4). D'autre part, les risques potentiels du non-traitement des femmes psychotiques enceintes comprennent la possibilité qu'elles se blessent elles-mêmes ou qu'elles nuisent au fœtus au cours d'épisodes psychotiques, car un nombre croissant d'études ont démontré que les taux de rechute sont élevés après l'arrêt des médicaments antipsychotiques chez des patients atteints de schizophrénie. C'est pourquoi les effets de la grossesse, les risques de la prescription versus le retrait de la médication antipsychotique durant la grossesse et les facteurs de risque pour la descendance font l'objet d'une inquiétude grandissante, d'autant plus que la patiente elle-même, craignant les effets potentiels

du médicament sur le fœtus, pourrait interrompre la pharmacothérapie durant sa grossesse alors qu'elle observait auparavant son régime médicamenteux (2).

Néanmoins, l'incidence des malformations congénitales majeures aux Etats-Unis est de 2 à 4% et la cause est inconnue pour 65 à 70% des malformations. Seulement 3% sont imputables à des causes environnementales, y compris des expositions médicamenteuses. C'est pourquoi il serait malavisé de rassurer une femme en lui assurant que son enfant sera normalement développé, quelle que soit son exposition à un agent pharmacologique (5).

Quant à la question de savoir si les femmes prenant des médicaments psychotropes peuvent allaiter ou non leur enfant, la littérature contient malheureusement peu d'informations sur l'excrétion des médicaments psychotropes dans le lait maternel. Les concentrations varient en fonction des propriétés de la substance individuelle. Les médicaments présentant une forte liaison aux protéines tendent à rester dans le plasma de la mère. Les substances à faible poids moléculaire et les substances hautement liposolubles passent dans le lait maternel (6).

2. Incidence des risques du traitement antipsychotique

Les connaissances concernant les risques pour le fœtus de l'exposition prénatale à des médicaments antipsychotiques sont encore incomplètes. Ceci s'explique bien sûr en partie par les règles d'éthique: les antipsychotiques ne sont pas testés chez les femmes enceintes. Un autre problème réside dans le fait que, bien que les médicaments soient testés en routine sur des animaux de laboratoire pour détecter un effet tératogène éventuel, les données recueillies ne peuvent pas toujours être extrapolées à l'être humain. La thalidomide, par exemple, n'était tératogène ni chez la souris ni chez le rat mais a montré un effet tératogène particulièrement marqué chez l'être humain (1, 7, 8). Inversement, de nombreux médicaments induisant des anomalies chez des animaux s'avèrent inoffensifs pour l'embryon humain. En

outre, on dispose d'un nombre très limité de données sur le rapport plasma/placenta des antipsychotiques (9 citations pour l'halopéridol, le neuroleptique le plus étudié, dans 25.000 articles environ). Sur la base des données très limitées dont on dispose chez l'animal (9), le placenta a apparemment tendance à concentrer le neuroleptique à des taux supérieurs à ceux observés dans le plasma maternel. Cependant, cette observation peut être le reflet de la fonction de filtration du placenta, protégeant ainsi le fœtus. Ceci a pour conséquence qu'à ce jour, aucun médicament psychotrope n'a été approuvé par la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis pour l'utilisation au cours de la grossesse (10-12).

Jusqu'à présent, pour des questions éthiques et médico-légales, aucun médicament psychotrope ne peut être déclaré sûr pour l'utilisation durant la grossesse. En attendant, certains rapports cliniques soulignent l'absence d'anomalies prouvées causées par la médication antipsychotique.

En raison de ce manque de connaissances et du potentiel d'effets indésirables sur le fœtus, de nombreux médecins peuvent être réticents à prescrire des médicaments antipsychotiques à une femme schizophrène enceinte (13, 14). Toutefois, les femmes atteintes de schizophrénie sont susceptibles de courir un risque accru d'exacerbation durant la grossesse en raison du retrait de la médication. A chaque mois d'interruption du médicament, environ 10% des schizophrènes rechutent. On estime que 65% des femmes schizophrènes ne recevant pas de médicaments et 26% de celles maintenues sous psychotropes rechuteront durant la grossesse. Pour ce qui est du problème de l'allaitement, la psychose du post-partum constitue un autre facteur de complications. Les patientes schizophrènes courent en effet un risque accru de décompensation psychotique dans le post-partum. Durant le post-partum, les mères schizophrènes font souvent preuve d'une capacité limitée à s'occuper du nourrisson et à reconnaître ses besoins (pour une discussion sur le

traitement dans le post-partum pendant la lactation, voir le point 4.3). Des dispositions doivent être prises avant que la mère ne quitte l'hôpital, notamment l'organisation de visites par une infirmière et l'implication d'instances sociales (6).

Des facteurs de risque (A, B, C, D et X) ont été assignés à tous les médicaments (y compris les agents antipsychotiques) et sont basés sur le taux de risque du médicament pour le fœtus. Ils ne s'appliquent pas au risque de l'allaitement. Les définitions de ces Facteurs sont celles utilisées par la *Food and Drug Administration (Federal Register 1980;44: 37434-67)* et sont reprises dans le **tableau 1**.

L'*American Academy of Pediatrics Committee on Drugs* (1994) a procédé à la catégorisation suivante des médicaments, après les avoir étudiés sur le plan de la lactation (15):

1. Contre-indiqué,
2. L'arrêt temporaire de l'allaitement est requis,
3. Effets inconnus mais à craindre,
4. A utiliser avec précaution,
5. Généralement compatible.

La sensibilité du fœtus humain à des agents tératogènes externes est probablement déterminée par de nombreux facteurs, et les caractéristiques héréditaires, l'âge de la mère, l'état de nutrition et la maladie peuvent tous être importants (7). Les risques potentiels de l'exposition au médicament pour le fœtus comprennent (10):

- Malformation d'organes (tératogénicité). La tératogenèse est associée à l'exposition du fœtus au médicament durant les 12 premières semaines de la gestation, au moment de la formation des organes. Un médicament est considéré comme tératogène lorsque l'exposition prénatale est associée à une augmentation significative du risque de malformations physiques congénitales dépassant le risque de base (le risque tératogène est calculé en comparant le ratio du nombre des fœtus anormaux avec l'incidence des malformations congénitales dans la population générale). Les effets tératogènes des médicaments antipsychotiques sont dépendants du temps et de la dose (14).

- Syndromes périnataux (toxicité néonatale). Les syndromes périnataux renvoient à un large éventail de symptômes physiques et comportementaux observés peu après la naissance. Ils sont présumés être en relation avec le médicament utilisé au moment ou aux alentours de la naissance et sont, typiquement, de durée limitée.

- Séquelles comportementales postnatales (tératogénicité comportementale). La tératogénicité comportementale signifie des anomalies neurocomportementales à long terme chez des enfants après l'exposition prénatale à des médicaments. On ne dispose pas de données sur les conséquences comportementales à long terme chez des humains. Malgré le fait que la mesure du QI à l'âge de 5 ans ne soit pas exempte de problèmes méthodologiques, Edlund & Craig (1984) ont effectué une réanalyse des études portant sur l'effet tératogène potentiel des médicaments neuroleptiques, en utilisant l'approche de Miettinen basée sur des tests et ils ont trouvé des différences non significatives dans le comportement et le fonctionnement intellectuel chez des enfants de mères exposées pour la première fois à des médicaments entre la sixième et la dixième semaine de gestation, par comparaison à des

Tableau 1: Facteurs de risque assignés aux médicaments à partir du taux de risque du médicament pour le fœtus

Catégorie A

Des études contrôlées chez la femme ne sont pas parvenues à démontrer de risque pour le fœtus au cours du premier trimestre de la gestation (et on ne dispose d'aucune donnée indiquant un risque au cours des trimestres ultérieurs) et la possibilité d'un préjudice foetal semble peu vraisemblable.

Catégorie B

Ou bien des études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte ou bien les études sur la reproduction chez l'animal ont montré un effet indésirable (autre qu'une baisse de la fertilité) lequel n'a pas été confirmé par des études contrôlées chez la femme au cours du premier trimestre (et on ne dispose d'aucune donnée indiquant un risque au cours des trimestres ultérieurs).

Catégorie C

Ou bien des études chez l'animal ont montré des effets indésirables pour le fœtus (tératogénicité, embryotoxicité, ou autres) et on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme, ou bien des études chez la femme ou chez l'animal ne sont pas disponibles. Le médicament ne devrait être administré que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le fœtus

Catégorie D

Il existe des données indiquant un risque foetal humain mais les bénéfices d'une utilisation chez la femme enceinte peuvent être acceptables malgré ce risque (c'est le cas p.ex. de médicaments indiqués dans des situations menaçant la vie de la patiente ou pour une maladie grave pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique sans risque ou efficace).

Catégorie X

Ou bien des études chez l'animal ou chez l'être humain ont montré des anomalies foetales ou bien il existe des données indiquant un risque foetal basées sur l'expérience chez l'être humain ou les deux, et les risques liés à l'utilisation du médicament chez la femme enceinte dépassent nettement les bénéfices escomptés. Le médicament est contre-indiqué chez la femme qui est ou qui peut devenir enceinte.

enfants non exposés (16). Des études de suivi prospectives de plus longue durée sont nécessaires pour établir la relation éventuelle entre de tels médicaments et des anomalies cognitives ou comportementales subtiles à long terme.

- Risque de l'effet du médicament sur des bébés nourris au sein (ce point sera discuté plus loin).

3. Changements physiologiques ayant une influence sur le traitement antipsychotique

3.1. Physiologie - grossesse

Physiologie maternelle et risque

Durant la grossesse, le volume plasmatique augmente, alors que la concentration plasmatique de l'albumine diminue. L'augmentation du volume plasmatique se traduit par un plus grand volume de distribution et une plus faible concentration sérique du médicament, quelle que soit la dose administrée (18). Lorsque l'albumine totale circulante est réduite, comme dans le cas d'une prééclampsie ou d'un syndrome néphrotique, les sites de liaison du médicament peuvent être plus vite saturés (19).

Une vidange gastrique ralentie et un transit intestinal accru peuvent se traduire par une absorption du médicament plus lente mais plus complète. De même, comme l'eau corporelle totale et la graisse corporelle augmentent, le volume de distribution devient plus grand et la concentration sérique diminue, quelle que soit la dose administrée du médicament. En conséquence, on observe une augmentation du volume de liquides que les reins doivent parfois épurer pour en éliminer le médicament. Ceci peut être ou non compensé par l'augmentation constante du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire, tendant à accélérer la clairance du médicament sous forme libre.

Unité utéroplacentaire

A l'instar de la plupart des autres médicaments, toutes les classes des médicaments psychotropes traversent le placenta. Le passage se produit principalement par simple diffusion et dépend des propriétés chimiques du médicament (y compris la taille moléculaire, l'affinité de liaison aux protéines, la polarité et la liposolubilité), de la concentration du médicament et de la durée de l'exposition (18).

Physiologie foetale et risque

La présence d'un patient supplémentaire, mais tout aussi complexe, à savoir le foetus, complique encore plus l'utilisation des médicaments dans la grossesse. Par rapport à l'adulte, le débit cardiaque du foetus est supérieur et une plus grande proportion de la circulation sanguine est distribuée vers le

cerveau. Tout ceci, associé à une perméabilité hémato-encéphalique supérieure, conduit à une exposition plus rapide et plus importante du cerveau foetal. La concentration totale des protéines plasmatiques et l'affinité de liaison aux protéines étant moindres chez le foetus par rapport à celles observées chez la mère, le médicament sous forme libre est donc disponible en plus grande quantité pour la pénétration tissulaire et la compétition avec d'autres médicaments ou substances endogènes pour la liaison aux protéines. Les médicaments sont métabolisés principalement dans le foie foetal où l'activité et la concentration de certains enzymes microsomaux sont inférieures à celles chez l'adulte, prolongeant et majorant ainsi les effets du médicament. L'excrétion de la plupart des médicaments via le placenta et l'urine foetale, est ralentie (18).

Tableau 2: Changements physiologiques durant la grossesse qui peuvent avoir une influence sur les concentrations sériques maternelles des médicaments psychotropes (d'après 17).

- Vidange gastrique ralentie, se traduisant par une exposition accrue à un environnement acide et aux enzymes de dégradation.
- Motilité gastro-intestinale réduite, présumée liée à une augmentation de la progestérone, ce qui favorise potentiellement l'absorption complète du médicament.
- Augmentation du volume de distribution (augmentation de la graisse corporelle, du volume plasmatique, de l'eau corporelle totale) se traduisant par des concentrations sériques moindres pour une dose donnée.
- Diminution de la capacité de liaison aux protéines se traduisant par une augmentation des concentrations sériques du médicament sous forme libre (19).
- Augmentation du métabolisme hépatique se traduisant par une dégradation plus rapide de certains médicaments.

Durant la grossesse, du fait de changements physiologiques, les concentrations sériques maternelles des psychotropes diminuent. Seule une diminution de la capacité de liaison aux protéines augmente les concentrations sériques du médicament sous forme libre.

3.2. Physiologie - allaitement

Après la naissance, le nouveau-né continue à présenter des caractéristiques physiologiques uniques, comprenant une baisse d'activité de certains systèmes enzymatiques métaboliques hépatiques. La maturation hépatique chez le nourrisson semble se produire à une vitesse très variable et s'avère plus lente chez les prématurés. Les systèmes de glucuronidation et d'oxydation sont initialement immatures à la naissance (20% des taux adultes). Typiquement, la maturation du système d'oxydation s'achève à l'âge de 3 mois. De surcroît, les taux de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire sont relativement moindres chez les nouveau-nés par rapport à ceux des adultes – respectivement 30-40% et 20%-30% inférieurs. C'est pourquoi pour tous les médicaments, le potentiel d'exposition du nourrisson à des concentrations sériques plus élevées de la substance mère et des métabolites doit être pris en considération (17).

Pharmacocinétique de l'excrétion du médicament dans le lait maternel

La pharmacocinétique de l'excrétion du médicament dans le lait maternel et finalement, l'exposition du nourrisson à un médicament peuvent être conceptualisées en trois composantes – la mère, le lait maternel et le nourrisson – chacune de ces composantes subissant de manière indépendante des changements et une maturation.

La quantité de médicament disponible pour le passage dans le lait maternel dépend de plusieurs facteurs maternels, comprenant (1) le taux du métabolisme du médicament chez la mère, (2) le volume de distribution maternel, (3) le schéma posologique du médicament, (4) le moment de l'allaitement et (5) la biodisponibilité du médicament dans la circulation maternelle.

Par rapport à l'adulte, le fœtus montre une plus forte concentration sérique du médicament sous forme libre, un métabolisme hépatique inférieur et une excrétion plus lente.

Les propriétés physicochimiques individuelles d'un médicament semblent être les meilleurs prédicteurs des concentrations du médicament disponibles dans le lait maternel. La liposolubilité d'un médicament détermine typiquement la vitesse de diffusion des molécules dans le lait maternel; plus les médicaments sont lipophiles, plus ils diffusent facilement dans le lait. Le poids moléculaire de certains médicaments peut limiter leur passage dans les canaux alvéolaires, bien que, typiquement, une telle diffusion passive ne soit pas un facteur significatif pour les médicaments psychotropes (poids moléculaire < 500).

La quantité d'un médicament disponible pour son passage dans le lait est aussi déterminée par la dose et la fréquence d'administration du médicament, le taux d'absorption du médicament chez la mère et la circulation sanguine dans le sein. Le déterminant majeur dans la concentration d'un médicament dans le lait maternel est la composition du lait qui varie suivant la maturité et montre un gradient dans le contenu en lipides.

Le lait maternel est un liquide unique dont la composition subit de grandes variations au cours du temps. Comme le pH du lait est inférieur au pH du plasma, les acides faibles diffusent lentement et les bases faibles diffusent plus facilement dans le lait maternel. Le rapport lait/plasma (L/P) fournit une évaluation relative des concentrations d'un médicament particulier dans le lait maternel. Cependant, pour une comparaison précise entre les médicaments, il faudrait contrôler tant l'aliquote (lait de début/fin de tétée) et le temps après l'administration de la dose maternelle pour déterminer l'utilité de la concentration dans le lait maternel. Le rapport L/P varie au cours du temps en raison des changements précités et

l'exposition du nourrisson est directement liée à la concentration du médicament dans le lait maternel et non au rapport L/P. Dans le **tableau 3**, nous présentons le rapport lait/plasma pour différents antipsychotiques et antidépresseurs. Néanmoins, nous mettons à nouveau l'accent sur le fait que l'utilité du rapport L/P est limitée étant donné qu'il varie en fonction du moment de la prise du médicament et dépend de la lipophilie du médicament (20).

L'exposition du nourrisson au médicament est directement corrélée à la concentration dans le lait maternel mais pas au rapport lait/plasma.

Tableau 3: Rapports lait/plasma pour différents antipsychotiques et antidépresseurs (21-24).

Agents antipsychotiques	Rapport lait/plasma*
Chlorpromazine	Concentrations dans le lait maternel mesurées dans 5 cas, avec des rapports L/P supérieurs à 1 chez 2 sujets
Perphénazine	Rapports L/P situés entre 0,70 et 1,10 (1 étude)
Halopéridol	Rapports L/P situés entre 0,59 et 0,69 (2 études)
Chlorprothixène	Rapports L/P situés entre 0,38 et 2,58 (1 étude)
Clozapine	Un seul rapport de cas a trouvé un rapport L/P situé entre 2,79 et 4,32
Risperidone	Un seul rapport de cas a trouvé un rapport L/P de 0,42
ATC	
Amitriptyline	0,50 à 1,93 (4 études)
Nortriptyline	0,50 à 1,58 (3 études)
Clomipramine	0,84 à 1,22 (2 études)
Désipramine	Un seul rapport de cas a trouvé un rapport L/P de 1,21
Imipramine	Aucun rapport de cas
ISRS	
Fluoxétine	Rapports L/P situés entre 0,29 et 1,51 (4 études)
Norfluoxétine	Rapports L/P situés entre 0,09 et 1,15 (4 études)
Paroxétine	Rapport L/P de 0,09 (1 étude)
Fluvoxamine	0,29 (1 étude)
Sertraline	Moyenne de 2,3 (1 étude)
Desméthylsertraline	Moyenne de 1,4 (1 étude)
Antidépresseurs atypiques	
Bupropion	De 2,51 à 8,58 (1 étude)
Trazodone	0,14 (1 étude)

* Les rapports supérieurs à 1 indiquent que le médicament est présent à des concentrations supérieures dans le lait maternel par rapport à celles dans le sérum maternel. Plus le rapport L/P est élevé, plus l'exposition du nourrisson au médicament est importante.

Le premier rapport de cas sur la distribution et l'excrétion de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone dans le lait maternel a été publié dans le *Journal of Clinical Psychopharmacology* (24). Dans la **figure 1**, nous présentons les courbes concentration-temps à l'état d'équilibre pour la rispéridone dans le lait et dans le plasma. Le premier rapport de cas publié sur l'olanzapine après utilisation tout au long de la grossesse, a été publié en 2000 dans l'*American Journal of Psychiatry* (25). Cependant, aucun rapport lait/plasma n'a été donné. Différents rapports de cas et lettres à l'éditeur existent sur l'utilisation de la clozapine durant la grossesse. Un seul rapport de cas a trouvé un rapport L/P de 2,79 à 4,32 (26).

retrouvés chez les adultes, comme dans le cas de la chlorpromazine, est préoccupant.

4. Aspects cliniques des antipsychotiques dans la grossesse et dans l'allaitement

4.1. Caractéristiques de la grossesse des femmes schizoéphrènes

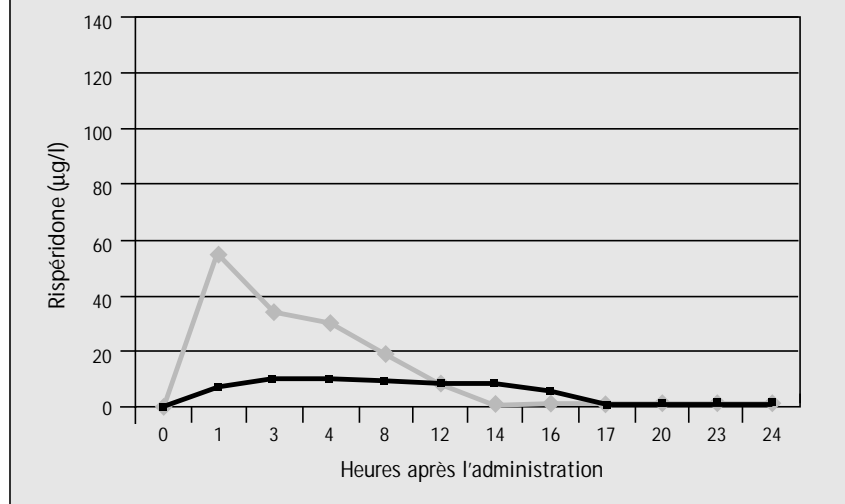
Par rapport à des femmes témoins qui ne sont pas mentalement malades, les femmes schizoéphrènes ont le même nombre moyen de grossesses, mais un pourcentage plus important de ces grossesses ne sont pas planifiées et parmi elles, les grossesses non désirées sont également plus nombreuses (3).

La psychose aiguë durant la grossesse est une urgence médicale et obstétricale. Elle peut avoir une influence négative sur la nutrition, les soins personnels, les soins prénataux et le niveau de stress; elle peut aussi conduire à d'autres risques majeurs comme la violence, le suicide, les tentatives d'auto-accouchement prématuré et l'accouchement précipité. Le déni de la grossesse est également possible (29).

Certains facteurs contribuant à un risque élevé (de développer une schizoéphrénie ou un certain type de trouble psychiatrique à un âge ultérieur) pour les enfants de femmes schizoéphrènes, sont liés à la grossesse entre autres à un manque de soins prénataux, à l'exposition prénatale à des substances tératogènes ou toxiques et à des complications obstétricales. C'est pourquoi, il est important de connaître le taux de ces facteurs de risque potentiellement réversibles chez les femmes atteintes de schizoéphrénie (2).

Il est bien connu que le taux d'utilisation/abus de substance est élevé chez les patients schizoéphrènes. Ceci semble être aussi le cas chez les femmes schizoéphrènes enceintes. Bennedsen (1998) a effectué une revue et en a conclu que la prévalence de la consommation de tabac, de l'abus d'alcool, de cannabinoïdes et d'autres drogues illicites (LSD, amphétamines, cocaïne, opioïdes) est probablement supérieure chez les femmes schizoéphrènes enceintes par rapport aux femmes enceintes en général (30). Miller & Finnerty (1996) ont trouvé que 78,1% des femmes de leur échantillon ont reconnu avoir utilisé des substances pendant la grossesse. Dans le groupe des sujets témoins appariés (femmes ne présentant pas de maladie mentale majeure), 56,8% ont admis avoir utilisé des substances au cours de la grossesse. Cette différence n'était pas significative (3).

Figure 1: Courbes concentration-temps à l'état d'équilibre pour la rispéridone dans le lait (vert) et dans le plasma (rouge) (d'après 24).



Chez le nouveau-né, les taux de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire sont inférieurs à ceux des adultes, ce qui entraîne probablement une plus forte concentration sérique à l'état d'équilibre, voire même une accumulation des médicaments au cours du temps chez le nourrisson. La diminution de la liaison aux protéines chez l'enfant augmente la concentration sérique de la fraction libre chez l'enfant. Comme le nourrisson a un volume de distribution différent et une perméabilité supérieure des tissus et des organes, il se peut que les concentrations tissulaires du médicament soient supérieures. Le fait que le nourrisson soit potentiellement capable de produire des métabolites différents de ceux

Paradoxalement, la grossesse n'est pas une période de difficultés particulières pour les femmes souffrant de psychose. Les taux d'hospitalisation durant la grossesse sont relativement faibles, égaux ou inférieurs à ceux durant la période précédant la grossesse (27). Le post-partum peut cependant constituer une période à risque pour l'exacerbation de la schizoéphrénie (2). Dans une étude prospective auprès de femmes souffrant de troubles psychotiques, 24% des femmes schizoéphrènes ont développé une psychose aiguë dans les 6 mois après la naissance. La gravité de leur maladie était corrélée à la probabilité d'exacerbation après la naissance (28).

Les femmes schizoéphrènes, par rapport aux femmes ne présentant pas de maladie mentale grave, ont un nombre comparable de grossesses. Mais chez les femmes schizoéphrènes, les soins prénataux sont moindres et le nombre des grossesses planifiées est plus faible. L'utilisation de substances est observée chez 75% des femmes schizoéphrènes enceintes contre 56,8% chez les témoins appariés

4.2. Allaitement et traitement antipsychotique

Du fait de l'augmentation de l'allaitement, des questions de plus en plus nombreuses sont posées au médecin, au pharmacien et aux autres professionnels de la santé sur l'innocuité et la toxicité potentielle des médicaments et des produits chimiques susceptibles d'être excrétés dans le lait maternel. Comme dans le cas de la grossesse, nous ne disposons que de maigres connaissances sur les effets à long terme et à court terme et sur l'innocuité des médicaments utilisés par la mère sur le bébé nourri au sein. Il est faux de croire qu'un grand nombre de recherches sur la sécrétion et la synthèse du lait ont été effectuées chez l'animal.

Les mécanismes qui déterminent la concentration du médicament dans le lait maternel sont similaires à ceux existant ailleurs dans l'organisme. Les médicaments traversent toutes les membranes dans les glandes mammaires, principalement par diffusion passive et les concentrations atteintes dépendent non seulement du gradient de concentration mais aussi de la liposolubilité intrinsèque du médicament, de son degré d'ionisation et de sa liaison aux protéines et aux autres constituants cellulaires. Un grand nombre d'études donnant des tableaux de concentration des médicaments dans le lait maternel sont incomplètes. Des informations importantes comme la dose maternelle, la fréquence de l'administration, le temps écoulé entre l'administration et le prélèvement, la fréquence de l'allaitement et la durée de la lactation ne sont pas mentionnées. Ces tableaux de concentration indiquent uniquement que le médicament est présent dans le lait mais elles ne sont d'aucune aide pour le médecin. De plus, une grande partie de l'information a été recueillie il y a plusieurs décennies, lorsque la méthodologie analytique n'était pas aussi sensible qu'aujourd'hui (1).

Les conséquences de l'utilisation de médicaments antipsychotiques lors de l'allaitement sont complexes et nous n'avons que des connaissances réduites sur la pharmacocinétique des médicaments antipsychotiques chez les mères qui

allaitent et chez leur enfant ainsi que sur les effets indésirables potentiels chez les nourrissons (1, 22). L'information publiée est souvent rare (principalement des études de cas) et l'industrie pharmaceutique et les autorités d'enregistrement gouvernementales sont prudentes et déconseillent l'allaitement, principalement en raison de considérations médico-légales (24, 31). C'est pourquoi, en règle générale, les femmes prenant des médicaments antipsychotiques ne doivent pas allaiter leur enfant sauf si elles en éprouvent fortement le besoin et les risques et les bénéfices de l'allaitement doivent être soigneusement discutés (14). Il serait souhaitable que, chez les femmes sous médicaments antipsychotiques qui allaitent, les concentrations du médicament soient surveillées dans le lait maternel ou chez le nourrisson. De même, la surveillance étroite du nourrisson pour détecter des effets éventuels du médicament est essentielle (32).

La surveillance des données cliniques est plus réaliste que celle du taux sérique car cette dernière est plus onéreuse et pas vraiment utile dans la pratique clinique routinière.

4.3. Psychose du post-partum

La psychose aiguë débutant dans le post-partum a une prévalence d'environ une naissance sur 500-1.000 et une apparition précoce dans les premiers jours jusqu'à 2 ou 3 semaines après la naissance mais le risque demeure élevé pendant plusieurs mois (33). Les facteurs de risque liés à la psychose du post-partum ne sont pas encore entièrement élucidés (34). Ils comprennent des antécédents de trouble bipolaire ou de trouble schizo-affectif (risque jusqu'à 50%), des antécédents de psychose du post-partum (risque jusqu'à 75%) (35, 36). Le traitement par la bromocriptine à faible dose peut aussi induire une psychose du post-partum (37). Dans la plupart des cas, la psychose du post-partum altère gravement la capacité des femmes à fonctionner et, dans les cas extrêmes, les risques de suicide ou d'infanticide sont élevés et nécessitent l'internement de ces mères (parfois contre leur volonté) dans un hôpital psychiatrique.

La recherche sur les facteurs psychobiologiques n'est toujours pas concluante. L'introduction de traitements biologiques après la naissance du bébé est très fortement influencée non seulement par la symptomatologie du post-partum mais aussi par le désir de la patiente d'allaiter (33).

En raison de considérations médico-légales, il est conseillé aux femmes prenant des médicaments antipsychotiques de ne pas allaiter. Etant donné que le traitement de la mère est généralement indiqué, la nécessité de l'allaitement devra être soigneusement prise en considération et, en cas d'allaitement, une surveillance étroite de l'enfant est requise.

5. Utilisation des antipsychotiques durant la grossesse et/ou la lactation

5.1. Neuroleptiques classiques

Les phénothiazines et l'halopéridol sont les agents antipsychotiques qui ont fait l'objet des recherches les plus approfondies dans la grossesse (1, 2, 14). Cependant, les biais méthodologiques dans de nombreuses études, en particulier l'impossibilité de contrôler précisément les variables confondantes, limitent notre capacité à tirer des conclusions fermes, mais fournissent néanmoins des informations utiles (2, 12).

Phénothiazines

Les données provenant des différentes études sont contradictoires (12). Edlund & Craig (1984), dans une ré-analyse d'une étude de Milkovich & Van den Berg (ne mettant en évidence aucun risque accru de tératogénicité associé à l'exposition à la phénothiazine durant les 12 premières semaines de gestation), ont constaté que le taux d'anomalies chez les enfants de mères exposées à des phénothiazines au cours des semaines 4-10 de la grossesse a tendance à être supérieur mais non significativement, par rapport à celui des enfants de mères non exposées au traitement durant la grossesse (16). Altshuler et al (1996) ont

regroupé les données sur l'issue après une exposition à la phénothiazine durant le premier trimestre pour essayer d'évaluer les données indiquant un risque global accru. Une méta-analyse a été réalisée sur un total de 74.337 naissances d'enfants vivants (10). Les résultats suggèrent que l'exposition durant le premier trimestre à des antipsychotiques de faible puissance chez des femmes non psychotiques induit une augmentation statistiquement significative, mais faible, (2) du risque relatif d'anomalies congénitales. Il ressort des données disponibles que la maladie psychotique en soi peut induire l'augmentation la plus importante du risque d'évolution foetale défectueuse. C'est ainsi que l'exposition prénatale à des phénothiazines de faible puissance peut entraîner une augmentation additionnelle, mais faible, de la probabilité d'une évolution défectueuse. L'incidence de base des anomalies congénitales étant estimée à 2,0%, l'utilisation de phénothiazines peut ainsi augmenter l'incidence jusqu'à 2,4% et par conséquent générer un risque additionnel de 4 pour 1.000 (0,4%). Toutefois, aucune malformation spécifique d'organes associée à l'exposition à la phénothiazine n'a été régulièrement observée (14).

Bien que des rapports occasionnels aient tenté d'établir une relation entre diverses phénothiazines et des malformations congénitales, la majorité des données indiquent que la classe générale des phénothiazines est sûre pour la mère comme pour le fœtus si ces substances sont utilisées occasionnellement à faible dose (1). En ce qui concerne l'allaitement, une somnolence a été rapportée à des doses élevées de chlorpromazine mais les doses utilisées dans la plupart des cas seront généralement trop faibles pour être nocives (38). C'est pourquoi la chlorpromazine est classée dans la catégorie des médicaments dont les effets sur les bébés nourris au sein sont inconnus mais sont à craindre (15). Des données plus spécifiques sont disponibles sur la perphénazine.

Perphénazine

Une association potentielle entre la perphénazine et des anomalies congénitales est

suggérée par un cas unique mais en l'absence de confirmation, il est impossible d'en tirer des conclusions (1). En ce qui concerne l'allaitement, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été observé dans un cas unique, l'*American Academy of Pediatrics* considère que les effets du médicament sur le nourrisson allaité sont inconnus mais sont à craindre (Tableau 4) (15).

Halopéridol

Après quarante ans d'utilisation clinique de l'halopéridol, deux rapports ont été publiés au sujet de malformations se traduisant par une réduction des membres après l'utilisation de l'halopéridol durant le 1^{er} trimestre. Dans un de ces cas, des doses élevées (15mg/jour) avaient été utilisées. Dans d'autres études, ces malformations n'ont pas été observées (1). Cependant, récemment, un nouveau cas d'un nouveau-né avec une malformation de la main gauche, dont la mère avait pris de l'halopéridol durant sa grossesse, a été rapporté (39). En ce qui concerne l'allaitement, l'halopéridol est classé dans la catégorie des médicaments dont les effets sur les enfants nourris au sein sont inconnus mais sont à craindre (Tableau 4) (15).

Le risque de malformations congénitales avec les phénothiazines et l'halopéridol est considéré comme minime. A ce jour, les connaissances sur ces risques avec les nouveaux antipsychotiques sont plus réduites.

5.2. Les antipsychotiques atypiques

Par rapport aux neuroleptiques classiques, les connaissances sur les risques associés à l'exposition prénatale à la clozapine et aux autres nouveaux antipsychotiques sont plus réduites (10, 14, 25).

Clozapine

Waldman & Safferman (1993) ont donné des informations sur 15 cas de femmes ayant pris de la clozapine durant la grossesse, apparemment sans effets indésirables foetaux (40). Une année plus tard, Barnes et al (1994) ont rapporté le cas d'une autre femme ayant utilisé de la clozapine durant la grossesse. Avant et durant les 32 premières semaines de gestation, elle a

été maintenue à la dose de 100mg/jour. La dose a été ensuite réduite à 50mg/jour jusqu'à l'accouchement d'une fille normale, à la 41^e semaine de gestation. Aucune anomalie psychomotrice n'a été observée jusqu'à l'âge de 6 mois (26). Un rapport en 1996 a décrit le cas d'un autre bébé de sexe masculin exposé tout au long de la gestation à la clozapine (200-300mg/jour) et au lorazépam (7,5-12,5mg/jour) qui a développé un "floppy infant syndrome" léger et transitoire après la naissance à la 37^e semaine de gestation, mais qui, pour le reste, était en bonne santé. L'hypotonie, qui a été attribuée au lorazépam étant donné l'absence de telles observations dans les grossesses exposées à la clozapine administrée seule, a disparu 5 jours après la naissance (41).

Néanmoins, neuf rapports de cas différents d'évolution foetale défectueuse impliquant l'utilisation de la clozapine durant la grossesse ont été rapportés à la FDA (*Food and Drug Administration*). Mais en l'absence d'un dénominateur de cohorte, les cas ne suggèrent pas un risque foetal et peuvent être le fruit du hasard (1).

Bien que la FDA ait classé la clozapine dans la catégorie B en ce qui concerne l'utilisation au cours de la grossesse (aucune indication de risque chez l'être humain), certaines propriétés pharmacologiques soulèvent des questions sur l'utilisation de la clozapine au cours de la grossesse. Ces préoccupations comprennent le risque accru de crises d'épilepsie et d'hypotension, le manque de connaissances sur les risques prénatals/néonataux en ce qui concerne l'agranulocytose induite par la clozapine et le manque de détermination du taux des globules blancs foetaux durant la grossesse (42).

On a constaté que la clozapine se concentre dans le lait maternel humain. Un cas concernait une femme schizophrène de 31 ans prenant 100mg/jour (26). Dev & Krupp (1995) mentionnent quatre cas de femmes prenant de la clozapine lors de l'allaitement de leur enfant. Un enfant a développé une agranulocytose, qui a disparu spontanément à l'arrêt de l'allaitement et 1 enfant a montré une sédation (43). D'après Trixler & Tényi (1997), dans certains cas, la clozapine

semble pouvoir être utilisée en toute sécurité pour traiter des mères psychotiques souhaitant allaiter (14). Cependant, étant donné le risque de développement d'une agranulocytose ou d'une sédation (*floppy infant syndrome*), la clozapine devrait être évitée durant l'allaitement (31).

Risperidone

L'innocuité de la rispéridone lors de son utilisation durant la grossesse chez l'être humain n'a pas été établie. On ne connaît aucun rapport publié de femmes enceintes ayant été traitées par la rispéridone (25). Bien qu'aucun effet tératogène de la rispéridone n'ait été noté dans les études chez l'animal de laboratoire (14, 44), ce médicament ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas de besoin flagrant (44), à l'instar de tous les autres antipsychotiques.

Le premier cas rapporté, déjà évoqué précédemment, sur la distribution et l'excrétion de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone dans le lait maternel, a été publié en 2000 dans le *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Les calculs ont indiqué que la distribution de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone dans le lait maternel est restreinte. La dose totale estimée de l'exposition (en équivalents rispéridone) s'est élevée à quelque 4,3% de la dose maternelle ajustée au poids. Cette dose est située bien en dessous du taux critique de 10% recommandé pour un allaitement sûr avec de nombreux médicaments. Cependant, les enfants doivent être étroitement surveillés pour détecter des effets indésirables éventuels liés à la rispéridone (24).

Olanzapine

L'utilisation de l'olanzapine durant la grossesse a été rapportée il y a quatre ans; cependant, la femme concernée a choisi d'avorter (45). Lors de l'évaluation du passage transplacentaire de l'olanzapine chez l'être humain, Schenker et al (1999) ont constaté que 5 à 14% de l'olanzapine marquée passe du compartiment maternel au compartiment foetal en 4h. Dans un rapport de cas (également le premier cas publié), la décision a été prise de maintenir le traitement par l'olanzapine tout au long

de la grossesse car il a été estimé que le risque de la schizophrénie pour la mère et le fœtus l'emportait sur le risque du traitement médicamenteux. Au bout d'un mois, la dose d'olanzapine administrée à la mère a été réduite de 20 à 15mg/jour et cette dose a été maintenue tout au long de la grossesse (46). La contribution potentielle du médicament aux complications de la grossesse (à 30 semaines, une césarienne transversale basse a été pratiquée) ne peut être exclue (25).

Quétiapine

On ne connaît aucun rapport publié de femmes enceintes ayant été traitées par la quétiapine (25).

Amisulpride

Aucun rapport publié n'a été trouvé.

Sertindole

Aucun rapport publié n'a été trouvé.

Ziprasidone

Aucun rapport publié n'a été trouvé.

6. Evaluations risques/bénéfices

6.1. Bénéfices du traitement psychopharmacologique durant la grossesse

Contrôle des conséquences physiologiques du stress

Dans des modèles sur des animaux de laboratoire, le stress – indépendant d'agents chimiques – peut induire une tératogénicité comportementale. Dans une revue de la littérature, Istvan (1986) a apporté la preuve que, dans des modèles animaux, le stress maternel était associé à une hypoxie foetale, un faible poids à la naissance, une taille réduite de la portée, des taux supérieurs d'avortements spontanés et une hypotension foetale (47).

Prévention des évolutions défavorables

Miller (1991) a défini les risques potentiels de l'abstinence pharmacologique durant la gestation, à savoir 1) la malnutrition, secondaire à la perte d'appétit ou à un jugement altéré; 2) tentatives d'auto-

accouchement prématuré, éventuellement à cause d'idées délirantes; 3) mauvais traitement du fœtus ou néonaticide, résultant de commandes dictées par des hallucinations ou des idées délirantes, ou du déni de la grossesse; 4) le refus ou l'incapacité de s'engager dans des soins obstétricaux; et 5) l'accouchement précipité, si la patiente est incapable d'identifier les contractions et de demander des soins (48).

Promotion des interactions positives mère-enfant

L'analyse bénéfices/risques doit prendre en compte les capacités d'interaction de la mère avec sa famille. La relation entre l'enfant et le principal dispensateur de soins est d'une importance vitale pour le développement émotionnel de l'enfant. Un grand nombre de données étayent la thèse selon laquelle la maladie psychiatrique maternelle non maîtrisée a des effets négatifs sur le développement de l'enfant.

Prévention des épisodes psychiatriques dans le post-partum chez des patientes à risque

Idéalement, la récurrence de la psychose ou de la dépression dans le post-partum sera prévenue par une intervention pharmacologique *avant* l'apparition des symptômes chez des femmes venant d'accoucher. Des investigateurs ont suggéré que les psychoses dans le post-partum peuvent être prévenues ou atténuées avec un traitement par du lithium après la naissance (49), et que la dépression majeure peut être évitée par un traitement antidépresseur (50). Dans ces cas, l'allaitement n'est pas recommandé.

6.2. Bénéfices de l'allaitement

Un grand nombre d'études ont démontré les bénéfices immunologiques du lait maternel pour le nourrisson. Certaines études indiquent un effet bénéfique du lait humain sur le neurodéveloppement (51, 52). L'allaitement offre aussi des bénéfices psychologiques, physiologiques et potentiellement prophylactiques pour la mère (53). Dans l'**annexe 1**, nous présentons un résumé des faits concernant l'évaluation bénéfices/risques de la grossesse et de la lactation.

7. Recommandations

Sur le thème de la grossesse et des antipsychotiques, nous proposons les recommandations suivantes:

- planifier chaque grossesse éventuelle avec les patientes psychotiques;
- la contraception est conseillée chez les patientes psychotiques qui ne sont pas en rémission;
- traiter la psychose conformément aux recommandations usuelles pour le traitement antipsychotique. Ces recommandations, d'après Kissling et al (1991), sont les suivantes (54):
 - les patients au cours du premier épisode doivent recevoir un traitement antipsychotique d'entretien pendant au moins 1 à 2 ans,
 - les patients présentant de multiples épisodes doivent recevoir un traitement d'entretien antipsychotique pendant au moins 5 ans,
 - pour les patients présentant des antécédents de tentative de suicide ou de comportement violent, agressif, le traitement d'entretien par des antipsychotiques peut être indiqué pendant une durée

Annexe 1: Evaluation bénéfiques/risques pour la grossesse et la lactation (d'après 17).

Evaluation bénéfiques/risques pour grossesse: résumé des faits

Connu

85% de la totalité des grossesses résultent en des naissances vivantes.

7%-14% des accouchements se produisent avant terme.

Dans 2%-4% des naissances vivantes, les enfants présentent des malformations significatives et jusqu'à 12% ont des anomalies mineures.

> 60% de la totalité des femmes prennent au moins un médicament sous prescription durant la grossesse.

Dans la grossesse idéale, comme définie par les Centres Epidémiologiques et de Prévention, le poids maternel a augmenté de 15% par rapport au poids corporel idéal et la mère a pris des vitamines prénatales contenant de l'acide folique pendant les 6 semaines précédant la conception.

La plupart des femmes apprennent leur grossesse à la semaine 5-8 de gestation et peuvent, de ce fait, avoir dépassé la fenêtre de risque pour les anomalies foetales associées à la médication psychotrope.

Données de plus en plus nombreuses

La grossesse ne protège pas contre la maladie psychiatrique même si certaines patientes se sentent mieux.

Des épisodes dépressifs majeurs se produisent durant la grossesse avec une incidence similaire à celle durant des périodes non gravides.

Un trouble obsessionnel impulsif peut apparaître ou empirer durant la grossesse.

L'incidence des troubles psychotiques varie tout au long de la grossesse; des données limitées suggèrent un besoin de diminuer les doses des médicaments antipsychotiques.

Les problèmes de panique peuvent s'atténuer durant la grossesse chez certaines femmes.

Le risque tératogène des médicaments psychotropes, s'il existe, a été surestimé historiquement.

Des données de plus en plus nombreuses sur l'évolution obstétricale et le suivi des enfants de mères prenant des médicaments psychotropes sont comparables, aux tailles des échantillons des études, aux données sur la plupart des autres médicaments sur prescription.

La maladie mentale maternelle non traitée peut avoir des effets négatifs sur l'évolution obstétricale.

Inconnu

L'effet potentiel à long terme de la maladie psychiatrique maternelle non traitée durant la grossesse sur le développement de l'enfant est inconnu.

Les effets neurocomportementaux à long terme de l'exposition *in utero* à des médicaments psychotropes sont inconnus bien que des études initiales n'aient pas rapporté d'effets indésirables pour plusieurs médicaments.

Evaluation bénéfiques/risques pour la lactation: résumé des faits

Connu: Post-partum

> 60% des femmes projettent d'allaiter après l'accouchement

5%-17% de la totalité des femmes qui allaitent prennent un médicament sur prescription durant l'allaitement

12%-20% des femmes qui allaitent consomment du tabac

L'allaitement est bénéfique pour l'enfant

L'allaitement est promu par toutes les organisations professionnelles comme la forme idéale de nutrition pour l'enfant

La période postnatale est une période à haut risque pour l'apparition ou la rechute de maladies psychiatriques

Tous les médicaments psychotropes étudiés jusqu'à présent sont excrétés dans le lait maternel

Données de plus en plus nombreuses

La maladie mentale maternelle non traitée a un effet indésirable sur l'attachement mère-enfant et plus tard, sur le développement de l'enfant

Les effets indésirables des agents psychotropes chez le nourrisson sont moindres que ceux associés à la dose journalière chez la mère

La dose quotidienne des agents psychotropes des enfants allaités est inférieure à celle que l'on peut attendre de la dose quotidienne maternelle

Les médicaments psychotropes sont excrétés dans le lait maternel dans un laps de temps individuel spécifique, permettant la minimisation de l'exposition de l'enfant au cours de l'allaitement

Inconnu

Les effets neurocomportementaux à long terme de l'exposition de l'enfant à des médicaments psychotropes par l'allaitement sont inconnus.

Annexe 2: Recommandations générales pour le traitement d'après Stowe et al (1998) (17).

Stowe et al (1998) donnent les recommandations thérapeutiques générales suivantes. Ils présumant que le clinicien a déjà épuisé les interventions non pharmacologiques raisonnables (17):

1. Consentement éclairé: il n'est pas possible de fournir une liste complète de tous les risques associés à tous les médicaments psychotropes donnés. Il est important de discuter avec la patiente des risques d'une utilisation ou d'une non-utilisation des médicaments psychotropes et de documenter le fait que d'autres options de traitement ont été essayées ou envisagées. Il est également important de documenter le risque de la maladie non traitée tant pour la mère que pour l'enfant.
2. Choix du médicament: le facteur le plus important est l'histoire du traitement. Un nouvel agent ne doit pas être utilisé durant ces périodes si des antécédents de réponse positive existent. Une telle décision ne fait qu'augmenter le risque d'exposition à un second médicament et maintenir le risque de maladie. En l'absence d'histoire de traitement, les médicaments présentant les caractéristiques suivantes doivent être pris en ligne de compte:
 - la documentation la plus importante d'utilisation antérieure – médicaments avec quelques données publiées sur l'innocuité relative. Il n'est pas recommandé d'être le premier à utiliser un médicament

particulier durant la grossesse ou la lactation. Les médicaments disponibles depuis plus longtemps ont une base de données plus importante, bien que celle-ci soit habituellement composée principalement de rapports de cas, dans la grossesse et la lactation (Tableau 4)

- peu ou pas de métabolites – les données provenant de la grossesse et de la lactation suggèrent que les métabolites des médicaments, qui ont typiquement des demi-vies d'élimination plus longues, peuvent atteindre des états d'équilibre supérieurs tant dans la circulation foetale que dans le sérum du nourrisson. Le devenir des métabolites actifs versus inactifs n'est pas résolu au regard des effets tératogènes;
 - moins d'effets indésirables – les médicaments qui possèdent moins d'effets indésirables hypotenseurs et anticholinergiques sont préférables. En outre, l'effet sur le seuil épiléptogène et l'interaction potentielle avec des agents anesthésiques et analgésiques utilisés couramment en obstétrique doivent être réduits à un minimum;
 - données concordantes – les médicaments pour lesquels on dispose de données contradictoires doivent être évités; une alternative cliniquement comparable doit être utilisée, si disponible. Cette recommandation devrait aussi réduire la responsabilité légale potentielle.
3. Posologie: contrairement aux recommandations antérieures, le but du traitement durant la

grossesse et la lactation doit être un traitement adéquat pour la résolution du syndrome. Le traitement partiel ne fait qu'augmenter le risque d'exposition de la mère et de l'enfant tant à la maladie qu'aux médicaments. La dose minimale efficace doit être maintenue tout au long du traitement et le clinicien doit garder à l'esprit qu'une augmentation de la posologie est souvent requise durant la grossesse. De telles augmentations ne se traduisent pas par une exposition foetale supérieure à celle lors du traitement initialement choisi car la circulation foetale est exposée au sérum maternel et pas à la dose maternelle. Des ajustements de la dose peuvent être indiqués ultérieurement au cours de la grossesse puisque le volume de distribution change. Pour minimiser le syndrome de sevrage néonatal et la toxicité maternelle potentiels après l'accouchement, une surveillance étroite des effets indésirables et des concentrations sériques peut être indiquée. L'exposition des enfants nourris au sein peut être minimisée en ajustant l'allaitement et le schéma posologique et en écartant les concentrations maximales dans le lait maternel pour divers agents.

4. Communication avec le pédiatre: il est fortement recommandé au clinicien psychiatre de discuter de la médication et des interactions potentielles avec le pédiatre de l'enfant. La maturité hépatique tardive peut influencer le métabolisme des agents psychotropes et altérer potentiellement les taux sériques d'autres médicaments prescrits au nourrisson.

Tableau 4: Médicaments antipsychotiques (d'après 17).

Nom générique	Nom déposé	Dose journalière (mg/jour)	Demi-vie (heures)	Catégorie de risque	Cotation de l'American Academy of Pediatrics
Chlorpromazine	Largactil	200-800	8-35	C	Inconnu mais à craindre
Clozapine	Leponex	100-800	4-66	B _m	N/A
Fluphénazine	Moditen	5-10	14-24	C	N/A
Halopéridol	Haldol	5-10	12-36	C _m	Inconnu mais à craindre
Loxapine	Loxapac	20-80	4-12	C	N/A
Olanzapine	Zyprexa	5-20	21-54	C _m	N/A
Perphénazine	Trilafon	8-32	8-21	C	Inconnu mais à craindre
Pimozide	Orap	1-10	50-70	C	N/A
Risperidone	Risperdal	1-16	3-20	C	N/A
Thioridazine	Melleril	200-600	9-30	C	N/A

Médicaments pour les effets indésirables des psychotropes

Amantadine	Amantan	100-400	15	C _m	N/A
Benzotropine	Cogentin	0.5-6.0	10-12	C	N/A
Diphenhydramine	-	25-150	5-11	C	N/A
Propranolol	Inderal	20-120	3,5-4,5	C _m	Compatible
Trihexyphénydyl	Artane	2-15	10-12	C	N/A

Note N/A = non applicable

A, B, C, D, X (voir tableau 1, page 5)

"m" en indice signifie que les données proviennent de la notice du fabricant

supérieure à 5 ans voire même définitivement;

- dans le cadre de l'utilisation des antipsychotiques pour la prévention de la rechute, les points suivants sont importants:

- utiliser des médicaments ayant peu ou pas de métabolites et moins d'effets indésirables,

- déterminer la dose minimale efficace;

- chaque épisode aigu doit être traité immédiatement;

- prévoir une surveillance clinique étroite après l'accouchement;

- informer le pédiatre.

Dans l'annexe 2, nous reprenons un certain nombre de recommandations générales pour le traitement suggérées par Stowe et al (1998) (17).

Références

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Williams & Wilkins; 1998.
2. Miller LJ. Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23(4):623-35.
3. Miller LJ, Finnerty M. Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatric Services* 1996;47:502-6.
4. Kaplan HI, Sadock BJ. *Pocket handbook of psychiatric drug treatment*. Williams & Wilkins, a Waverly Company; 1993.
5. Wisner KL, Perel JM. *Psychopharmacological treatment during pregnancy and lactation*. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA. *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1996.
6. Jacobson JL, Jacobson AM. *Psychiatric secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.; 1996.
7. Beeley L. Adverse effects of drugs in the first trimester of pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1986a;13(2):197-214.
8. Silberstein SD. Headaches and women: treatment of the pregnant and lactating migraineur. *Headache* 1993;33:533-40.
9. Miyazaki, Matsunaga Y, Nambu Y, Yoshida K, Mashimoto M. Disposition and metabolism of [¹⁴C]-haloperidol in rats. *Arzneim.-Forsch Drug Res* 1986;36(1), no 3.
10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
11. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl.2):18-28.
12. Demyttenaere K, De Troyer W. *Psychofarmaca en zwangerschap*. In: dierick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, De Buck R (Red.). *Handboek psychofarmacotherapie*. Academia Press; 1999.
13. Guze BH, Guze PA. Psychotropic medication use during pregnancy. *West J Med* 1989;151:296-8.
14. Trixler M, Tényi T. Antipsychotic use in pregnancy: what are the best treatment options? *Drug Safety* 1997;6(6):403-10.
15. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-50.
16. Edlund MJ, Craig TJ. Antipsychotic drug use and birth defects: an epidemiologic reassessment. *Compr Psychiatry* 1984;25:32-8.
17. Stowe ZN, Strader JR, Nemeroff CB. *Psychopharmacology during pregnancy and lactation*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of psychopharmacology*. Washington DC, London: American Psychiatric Press; 1998.
18. Kerns LL. Treatment of mental disorders in pregnancy: a review of psychotropic drug risks and benefits. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1986;174(11):652-9.
19. Wood SM, Hytten FE. The fate of drugs in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981;8:255-9.
20. Levy N, Kay Smith M. Lactation and psychotropic medications: treatment considerations. *Psychiatric Times* 2000;17(5) (Medscape version).
21. Suri RA, Altshuler LL, Burt VK, Hendrick VC. Managing psychiatric medications in the breast-feeding woman. *Medscape Women's Health* 1998;3(1):1-10.
22. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar R. Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychological Medicine* 1998;28:81-91.
23. Yoshida K, Smith B, Kumar R. Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. *J Psychopharmacol* 1999;13(1):64-80.
24. Hill RC, McIvor RJ, Wojnar-Horton RE, Dip G, Hackett LP, Ilett KF. Risperidone distribution and excretion into human milk: case report and estimated infant exposure during breast-feeding. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):285-6.
25. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000;157(8):1342.
26. Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry* 1994;151:945.
27. Seeman MV. Women and schizophrenia. *Medscape Women's Health* 2000;5(2):1-8.
28. McNeil TF. A prospective study of post-partum psychoses in a high-risk group: 2. Relationships to demographic and psychiatric history characteristics. *Acta Psych Scand* 1987;75:35-43.
29. Miller LJ. Psychotic denial of pregnancy: phenomenology and clinical management. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:1233-7.
30. Bennesen BE. Adverse pregnancy outcome in schizophrenic women: occurrence and risk factors. *Schizophr Research* 1998;33:1-26.
31. Demyttenaere K, De Troyer W. *Psychofarmaca en lactatie*. In: Dierick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, De Buck R (Red.). *Handboek psychofarmacotherapie*. Academia Press; 1999.
32. Goldberg HL, Nissim R. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *Int J Psychiatr Med* 1994;24:129-49.
33. Steiner M. Treatment of psychiatric disorders during pregnancy and post-partum. *Baillière's Clinical Psychiatry* 1996;2(4):687-97.
34. Terp IM, Engholm G, Moller H, Mortensen PB. A follow-up study of post-partum psychoses: prognosis and risk factors for readmission. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:40-6.
35. Susman JL, Nebraska O. Post-partum depressive disorders. *J Fam Practice* 1996;43(6)(Suppl.):S17-S24.
36. Pedersen CA. Post-partum mood and anxiety disorders: a guide for the nonpsychiatric clinician with an aside on thyroid associations with post-partum mood. *Thyroid* 1999;9(7):691-7.
37. Canterbury RJ, Haskins B, Kahn N, Saathoff G, Yazel JJ. Post-partum psychosis induced by bromocriptine. *Southern Medical Journal* 1987;80(11):1463-4.
38. Beeley L. Drugs and breast feeding. *Clin Obstet Gynaecol* 1986b;13(2):247-51.
39. Portwich Ph, Caliebe A, Leeker M, Preusse A. Malformation of the left hand after maternal use of haloperidol. Poster presented at the Congress of Biological Psychiatry, Berlin, 2001.
40. Waldman DM, Safferman AZ. Pregnancy and clozapine. *Am J Psychiatry* 1993;150:168-9.
41. Di Michele V, Ramenghi LA, Sabatino G. Clozapine and lorazepam administration in pregnancy. *Eur Psychiatry* 1996;11:214.
42. Pinkofsky HB, Fitz-Gerald MJ, Reeves RR. Psychotropic treatment during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1997;154(5):718-9.
43. Dev V, Krupp P. The side-effects and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:197-208.
44. RN. FDA approved new drug bulletin: risperidone (risperdal). *RN* 1994;57(6):45-6.
45. Dickson RA, Dawson DT. Olanzapine and pregnancy. *Can J Psychiatry* 1998;43:196-7.
46. Schenker S, Yang Y, Mattiuz E, Tatum D, Lee M. Olanzapine transfer by human placenta. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1999;26:691-7.
47. Istvan J. Stress, anxiety, and birth outcome: a critical review of the evidence. *Psychol Bull* 1986;100:331-48.
48. Miller LJ. Clinical strategies for the use of psychotropics during pregnancy. *Psychiatr Med* 1991;2:275-98.
49. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendall RE, et al. Prophylactic lithium in puerperal psychosis: the experience of three centers. *Br J Psychiatry* 1991;158:393-7.
50. Wisner KL, Wheeler SB. Prevention of recurrent post-partum major depression. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:1191-6.
51. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992;339:261-4.
52. Niemelä A, Järvenpää A-L. Is breastfeeding beneficial and maternal smoking harmful to the cognitive development of children? *Acta Paediatr* 1996;85:1202-6.
53. Llewellyn A, Stowe ZN. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry* 1998;59[Suppl.2]:41-52.
54. Kissling W, Kane JM, Barnes TRE, et al. Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. In: Kissling W, editor. *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1991. p.155-63.