

Risques et bénéfices

du traitement de la **maladie bipolaire**

pendant **la grossesse**

P. Cole*, E. Constant**

La prise en charge d'une grossesse chez une patiente bipolaire représente un cas particulier de prise en charge médicale où une collaboration entre différents intervenants est nécessaire : médecins généralistes, obstétriciens et psychiatres.

Au cours de la grossesse, les praticiens doivent mettre en balance, d'une part, les effets (à court et à long terme) liés aux diverses médications utilisées dans la stabilisation et le traitement des phases aiguës de la maladie, d'autre part, les risques inhérents à l'interruption des traitements médicamenteux.

Cet article propose une revue récente de la littérature en insistant sur les principaux risques, la surveillance à mettre en place au cours des différentes étapes de la grossesse et les éventuelles abstentions thérapeutiques.

1. LE TROUBLE BIPOLAIRE (1)

A. Définition et diagnostic

Le trouble bipolaire est caractérisé par la fluctuation anormale de l'humeur, qui oscille entre des périodes d'excitation marquée (manie) et de mélancolie profonde (dépression), entrecoupées de périodes de stabilité.

La manie est une élévation anormale et persistante de l'humeur pendant au moins une semaine associée à une augmentation de l'estime de soi ou des idées de grandeur, une réduction du besoin de sommeil, une plus grande communicabilité, une fuite des idées, une distractibilité, une augmentation de l'activité orientée vers un but ou une agitation psychomotrice, un engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles ou pour nécessiter une hospitalisation contrairement à l'épisode hypomane.

La dépression se caractérise par une humeur dépressive associée à une perte d'intérêt ou de plaisir, une perte ou un gain de poids, une insomnie ou une hypersomnie, une agitation ou un ralentissement psychomoteur, une fatigue, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée, une diminution de l'aptitude à penser ou se concentrer ou une indécision, des pensées de mort récurrentes ou des idées suicidaires.

Classiquement on décrit plusieurs types de trouble bipolaire. Le Trouble bipolaire Type I se caractérise par des épisodes maniaque ou mixte et des épisodes dépressifs majeurs. Le Trouble bipolaire Type II se caractérise par des épisodes hypomaniaques et des épisodes dépressifs majeurs.

Le trouble bipolaire touche environ 1% de la population avec un sex-ratio quasi identique. Il débute en moyenne vers 30 ans. On le trouve à part égale dans toutes les races. Il est associé fréquemment à des antécédents de troubles bipolaires dans la famille, la composante génétique paraît indiscutable.

L'évolution est fluctuante, un traitement bien conduit permet de diminuer le nombre et l'intensité des épisodes maniaques et dépressifs permettant ainsi de limiter les conséquences néfastes inhérentes à ceux-ci. Cependant la compliance médicamenteuse est parfois difficile à obtenir chez ces patients.

De ce fait, la prise en charge des patientes enceintes présentant un trouble bipolaire représente un véritable défi en raison de :

- la prise en charge médicamenteuse complexe
- des effets tératogènes possibles de certain médicament utilisés
- des modifications cinétiques et métaboliques médicamenteuses inhérentes à la gestation.
- Du contexte social de ces femmes souvent psychologiquement et socialement fragilisées.

B. Le traitement biologique du trouble bipolaire (2)

- **les sels de lithium** (Maniprex®) : premier stabilisateur de l'humeur utilisé. Il est utilisé en chronique dans la prévention des phases maniaques et dans une moindre mesure, des épisodes dépressifs des troubles bipolaires.

MOTS-CLEFS

bipolarité, grossesse, tératogénicité



• Les antiépileptiques :

- Valproate (Dépakine®) : utilisé pour traiter les cycles rapides, les épisodes mixtes et la manie aiguë.
- Carbamazépine (Tegretoil®) : utilisé dans le traitement de la manie aiguë, du trouble mixte et des cycles rapides.
- Lamotrigine (Lamictal®) : utilisé dans le traitement et la prévention des épisodes dépressifs et moins sur les épisodes maniaques ce qui oblige parfois l'association avec un autre thymorégulateur comme le lithium.

• Les antipsychotiques :

- de première génération :
 - les phénotiazines : prothipendyl (Dominal®) et lévopromazine (Nozinan®)
 - les thioxanthènes: zuclopenthixol (Clopixol®) et flupentixol (Fluanxol®)
 - les butyrophénones: melpéron (Buronil®), dropéridol (DHB®), halopéridol (Haldol®) et pipampéron (Dipiperon®)

Ils sont utilisés dans le traitement des phases maniaque ou mixte.

- de seconde génération :

- clozapine (Leponex®), rispéridone (Risperdal®), Olanzapine (Zyprexa®), quétiapine (Seroquel®), aripiprazole (Abilify®)

Ils sont utilisés à la fois dans le traitement de la phase maniaque ou mixte et dans le traitement prophylactique des troubles bipolaires.

L'olanzapine et la quétiapine ont également montré leur intérêt dans le traitement de la phase dépressive bipolaire.

• Les benzodiazépines : diazépam (Valium®), lorazépam (Temesta®), clonazépam (Rivotril®),...

Ils sont utilisés dans le traitement des phases maniaque ou mixte.

• Les antidépresseurs : ils ne devraient jamais être utilisés seuls mais toujours en association avec des stabilisateurs de l'humeur dans le trouble bipolaire.

- Les tricycliques : chlomidamide (Anafranil®), Amitriptylin (Redomex®) et Dosuleptine (Prothiaden®). La prudence s'impose lors de leur usage en raison des risques de développement de cycles rapides et d'états mixtes chez les patients bipolaires.
- Les IMAO (inhibiteurs de la mono-amine oxydase): phénelzine (Nardelzine®).
- Les SSRI (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine): fluoxétine (Prozac®), sertaline (Serlain®), citalopram (Cipramil®), paroxétine (Seroxat®), escitalopram (Sipralaxa®), fluvoxamine (floxyfral®).
- Les SNRI (inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline) : Venlafaxine (Efexor®).

• L'ECT (électroconvulsivothérapie) utilisée en dernier recours en cas de non réponse aux thérapeutiques médicamenteuses.

C. Le traitement psychologique du trouble bipolaire

La prise en charge médicamenteuse d'un trouble bipolaire est toujours associée à une psychothérapie. Celle-ci n'est pas indiquée pendant la phase aiguë des états maniaques où l'objectif

prioritaire est de traiter l'excitation maniaque pour protéger le patient et son entourage. Le type de psychothérapie utilisé est très variable allant d'une prise en charge psychodynamique à des thérapies de groupe et une prise en charge familiale. Le type de psychothérapie utilisée varie fortement selon le contexte personnel et clinique du malade.

D. Contexte particulier

La maternité chez les patientes présentant un trouble bipolaire peut apparaître dans un contexte particulier. En effet, ces femmes présentent plus de comportements sexuels à risque comme en témoigne le nombre plus élevé de partenaires, de relations sexuelles forcées ainsi qu'un faible taux de rapports protégés et un abus d'alcool ou de substances psycho-actives lors des rapports (3). Elles sont, de facto, plus exposées aux risques de contamination par des maladies sexuellement transmissibles, au risque de grossesse non désirée et à la toxicomanie.

2. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE BIPOLAIRE PENDANT LA GROSSESSE

A. Modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse (4)

Les modifications pharmacocinétiques observées pendant la grossesse sont consécutives à plusieurs mécanismes. Elles sont importantes à connaître car elles peuvent conduire à des modifications de la posologie pendant la grossesse en particulier pour les médicaments dont la fenêtre thérapeutique est étroite (lithium, anti-épileptiques).

- **La résorption digestive est aléatoire** en raison d'une diminution des ingestions secondaires aux vomissements, d'une diminution de l'activité sécrétoire acide de l'estomac, d'un ralentissement de la vidange gastrique, d'un ralentissement de la vidange gastrique.
- **La distribution est modifiée** en raison d'une augmentation du volume sanguin circulant, du volume plasmatique, du volume des secteurs hydriques, des débits sanguins régionaux en particulier cardiaques et rénaux. D'autre part le coefficient de liaison aux protéines plasmatiques est modifié.
- **La biotransformation est perturbée** en raison d'une augmentation de l'activité métabolique hépatique, d'une diminution de la concentration plasmatique.
- **L'élimination médicamenteuse est diminuée** en raison d'une diminution de l'excrétion biliaire du fait de la cholestase due aux œstrogènes, ce qui provoque une augmentation des taux plasmatiques. De plus la clearance rénale peut être modifiée en cas de pathologie vasculo-rénale.

L'ensemble de ces modifications physiologiques observées pendant la grossesse tendent, en généra, à diminuer les concentrations et les effets des médicaments. Cependant la pathologie peut perturber ces règles habituelles de pharmacocinétiques.

B. Bénéfices associés à la poursuite du traitement

La grossesse est une étape sensible dans la vie de toute femme. Les difficultés rencontrées pendant la grossesse par les

femmes atteintes d'un trouble bipolaire peuvent s'exacerber en cas de décompensations de leur trouble (5).

La grossesse aurait une incidence modérée sur le cours évolutif du trouble bipolaire puisque le nombre d'hospitalisation en milieu psychiatrique de patientes bipolaires est comparable pendant et en dehors de la grossesse (6). De même, l'intervalle libre moyen entre une rechute et l'arrêt d'un traitement par lithium est comparable entre les femmes enceintes et les autres (7). La grossesse n'est, dès lors, ni un facteur favorisant, ni un facteur protecteur.

Toutefois, l'arrêt brutal d'un traitement par stabilisateur de l'humeur est associé à un risque plus grand de rechute précoce et expose à un risque suicidaire majoré (8). Les rechutes nécessitent souvent l'usage de doses de médicaments plus importantes ou l'usage de combinaisons de médicaments (9), ce qui augmente l'exposition foetale.

La stabilisation thymique permet également de limiter au maximum les risques de carences dans l'établissement du lien mère-enfant secondaires au développement d'une décompensation sur le plan thymique.

C. Risques associés à la poursuite du traitement

Les médicaments employés dans le traitement du trouble bipolaire sont susceptibles de passer la barrière placentaire. Le risque de malformations foetales associé à l'utilisation de médicaments par la mère dépend des propriétés du médicament et de la période d'exposition du fœtus (10). Les risques d'une exposition foetale aux psychotropes sont (11) :

- les risques tératogènes liés à l'exposition durant les douze premières semaines de grossesse
- les risques d'altération de croissance du fœtus et de fausses couches
- les effets de toxicité néonatale observés à la naissance comme le syndrome du bébé mou
- les effets sur le développement neuropsychologique

3. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE LA MALADIE BIPOLAIRE PENDANT LA GROSSESSE

A. LITHIUM

Durant le premier trimestre de la grossesse, il est bien établi que la prise de lithium est responsable d'un taux plus élevé de malformations cardiaques en particulier l'anomalie d'Ebstein (12) (déplacement vers le bas de la valve tricuspide dans le ventricule droit et un degré variable d'hypoplasie ventriculaire droite). Le risque évalué est de l'ordre d'une malformation pour 1000 enfants, soit un risque entre 20 et 40 fois supérieur à la normale (13). Afin de détecter cette anomalie, une échographie cardiaque foetale doit être réalisée entre 20 et 22 semaines de gestation.

En cours de grossesse, le lithium peut être responsable d'un polyhydramnios résultant d'un diabète insipide néphrogénique chez le fœtus. La fonction de la glande thyroïde peut être influencée et entraîner de ce fait une hypothyroïdie néona-

tale (14). En fin de grossesse, un floppy baby syndrome (ou syndrome du bébé mou) peut être observé. Il se caractérise par une cyanose, une hypotonie, une faible capacité de succion, de la tachypnée, de la tachycardie et une mortalité éventuelle (15).

La posologie doit être adaptée afin de maintenir la fenêtre thérapeutique se situant entre 0,8 et 1, 2 mmol/l (16) en tenant compte de l'augmentation de la clairance rénale au cours de la grossesse (17). De même, il faut garder à l'esprit que la lithémie peut varier en cas de vomissements, de prise de sodium ou de fièvre (18). Dès lors, il est conseillé d'évaluer la lithémie une fois par mois en début de grossesse et une fois par semaine en fin de grossesse (19).

Compte tenu de la diminution rapide du volume vasculaire au moment de la délivrance, il est préconisé de diminuer la dose de lithium à l'amorce du travail pour réduire le risque de toxicité. Un monitoring précis de la lithémie doit être effectué dans le post-partum immédiat afin de contrôler le retour à l'équilibre.

B. Anti-épileptiques

1. Valproate (Dépakine®)

Durant le premier trimestre de la grossesse, l'exposition au valproate de sodium est associée à un risque de 5 à 9 % de malformations du tube neural, en particulier le spina bifida (20). Une échographie de ciblée sur la colonne est conseillée afin de mettre en évidence ces malformations. L'exposition précoce est également responsable d'un syndrome appelé "anticonvulsivant face" caractérisé par une hypoplasie du visage, un nez court, une antéversion des narines et une lèvre supérieure longue (21). On observe également des conséquences à long terme de cette exposition précoce caractérisées par un soutien scolaire plus important de ces enfants (22).

En cours de grossesse, on observe un taux plus important de retard de croissance intra-utérin, de dysplasie du squelette et de détresse foetale (23).

En fin de grossesse, les complications néonatales associées à l'utilisation de valproate sont la décélération du rythme cardiaque, une toxicité hépatique, de l'hypoglycémie, des diminutions des taux de fibrinogène et des symptômes de sevrage (24). Le sevrage se caractérise par de l'irritabilité, de l'anxiété et des difficultés d'alimentation.

En raison de ces risques, l'usage du valproate devrait être évité chez les femmes bipolaires ayant un désir de grossesse (25) et qui utilisent une dose journalière supérieure à 1000 mg, sachant que le risque est dose-dépendant (26).

Au cas où il n'existe pas d'alternatives à la prise de valproate, on conseille dès la préconception une supplémentation en acide folique de l'ordre de 5 mg par jour (27) (NB: 400 µg chez la femme normale). De plus, en raison de l'augmentation de l'activité des enzymes de glucuronidation du valproate et de son accumulation dans le compartiment foetal, on observe des taux sériques plus bas pendant la grossesse. Il est donc nécessaire d'effectuer un monitoring serré afin de garantir l'efficacité thérapeutique (28).

2. Carbamazépine (Tegretol®)

Durant le premier trimestre de la grossesse, une étude a montré que la carbamazépine était associée à un risque de développer des malformations cranio-faciales, d'hypoplasies des ongles, de retard de développement et de malformations du tube neural (29).

La carbamazépine est dès lors déconseillée, chez les femmes ayant un désir de grossesse puisque la période critique se situe pendant les premiers mois de gestation.

En cours de grossesse, la carbamazépine peut entraîner des déficiences en vitamines K qui peuvent conduire à des malformations de la face et à des hémorragies. Les experts recommandent l'administration orale de 20 mg de vitamine K par jour à la mère pendant le dernier mois de grossesse, ainsi que l'administration de 1 mg par voie intra-musculaire aux nouveau-nés.

Chez la mère, la mise en place d'un traitement par carbamazépine en cours de grossesse, en particulier lors des huit premières semaines de traitement, augmente le risque de développer des effets secondaires graves : agranulocytose, défaillance hépatique, syndrome de Stevens-Johnson (30).

3. Lamotrigine (Lamictal®)

Durant le premier trimestre de la grossesse, selon les données de l'*International lamotrigine pregnancy registry* (31), l'usage de lamotrigine seule n'augmente pas le risque de malformations majeures. Cependant des données récentes, encore contestées, montrent que l'usage d'une dose supérieure à 200 mg par jour de lamotrigine pourrait augmenter le risque de fentes palatines (32, 33, 34). L'expérimentation animale montre que l'usage de lamotrigine pendant la grossesse ne serait pas sans risques. L'exposition foetale à de la lamotrigine chez le rat conduirait à un taux plus élevé de malformations du système nerveux central (35).

En cas d'usage associé à d'autres anti-épileptiques, le valproate en particulier, on observe une augmentation du risque tératogène (36). Il n'existe aucune étude sur les risques liés à l'association lamotrigine-lithium.

La clearance de la lamotrigine augmente significativement pendant la grossesse et selon une grande variabilité individuelle (37). Une surveillance est nécessaire pendant la grossesse et lors du début du post-partum afin d'assurer une efficacité thérapeutique.

C. Anti-psychothiques

1. Première génération

Durant le premier trimestre de la grossesse, une large méta-analyse démontre que les phénotiazines (prothipendyl Dominal® et lévomépromazine Nozinan®) ainsi que les butyrophénones (dropéridol DHB®, melpérone Buronil®, halopéridol Haldol®) entraînent une augmentation très faible de 0,4 % de malformations foetales (38, 39). Les malformations supplémentaires observées n'étaient pas spécifiques à un organe.

En cours de grossesse, la principale complication observée provient des potentialités hypotensives des neuroleptiques de première génération. En effet, l'effet hypotenseur s'exerce aussi au niveau du placenta, avec un risque d'hypoperfusion placentaire et dès lors de souffrance hypoxique pour le fœtus (40).

En fin de grossesse, les complications néonatales rapportées chez le nouveau-né sont un syndrome extrapyramidal, une sédation, une anomalie du tonus musculaire, un ictère, des troubles cardio-respiratoires et des occlusions fonctionnelles (41).

2. Seconde génération

Il existe peu de données sur l'usage des neuroleptiques atypiques en cours de grossesse.

Clozapine Leponex® : Les études donnent des données contradictoires sur son usage en cours de grossesse. Certaines études ne mettent pas en évidence d'association entre l'exposition maternelle et des malformations congénitales (42). D'autres études reportent des associations diverses entre exposition maternelle et diverses complications.

Les complications maternelles observées sont une aggravation d'un diabète gestationnel (43).

Les complications fœtales observées sont un retard de croissance intra-utérin avec oligohydramnios et une mort intra-utérine (44).

Les complications néonatales observées sont le "syndrome du bébé mou" (45), de l'épilepsie néonatale (46), une dystocie des épaules (47), une diminution de la variabilité du rythme cardiaque fœtal (48) et du reflux gastro-intestinal (49). Il faut tenir compte du fait que des associations sont compliquées par l'usage concomitant d'autres médicaments, de malnutrition et de diabète gestationnel.

Quétiapine (Séroquel®) : Les études animales ne démontrent une augmentation du risque de malformations fœtales⁵⁰. Dans la littérature plusieurs case report de grossesse démontrent un usage sans problèmes particuliers de cette molécule. Les doses de quétiapine variaient entre 50 et 300mg/ jour (51, 52).

Olanzapine (Zyprexa®) : Les études menées ne mettent pas en évidence de risque tératogène lié à l'usage d'olanzapine en cours de grossesse (53). Le taux de complications au cours de la grossesse est comparable au risque général observé dans la population générale (54). Dès lors, l'olanzapine pourrait être utilisé sans crainte pendant la grossesse.

Risperidone (Risperdal®) : Des études animales montrent une augmentation de l'incidence de mort in-utéro chez le rat exposé à la risperidone pendant la gestation. Chez l'humain, des cas isolés de problèmes ont été mis en évidence par des case-report tel une agénésie du corps calleux (55), des oligohydramnios (56) et quelques cas d'avortement spontanés (57). L'usage de risperidone présente donc un risque très limité qui ne devrait pas interdire son usage formellement pendant la grossesse.

Aripiprazole (Abilify®) : Des études animales démontrent des risques tératogènes chez les rats et les lapins⁵⁸. Les effets principaux observés sont des retards de développement de l'ossification (à des doses de 10 et 30mg/kg/jour soit respectivement 3 et 10 fois la dose maximale recommandée chez un adulte) et un petit poids fœtal (à des doses de 30mg/kg/jour). La littérature fait état de deux case report de grossesse normales sous aripiprazole ; Le premier cas à des doses de 15 mg/jour pendant le premier trimestre, un arrêt au cours du deuxième trimestre et 10mg/ jour au cours du troisième trimestre⁵⁹. Le deuxième cas à des doses 15 mg/jour au cours du troisième trimestre uniquement (60).

D. Benzodiazépines

En cours de grossesse, l'exposition aux benzodiazépines augmenterait le risque de fente palatine. Cependant, aucune malformation n'a été observée lors de l'utilisation de lorazépam ou de clonazépam (61).



Le diazépam pourrait provoquer des retards de croissance intra-utérin. Le lorazépam et le clonazépam étant, eux, sans risques (62).

L'usage chronique de benzodiazépines est responsable principalement de complications néonatales. En effet il peut entraîner un syndrome de sevrage à la naissance du bébé. Ce sevrage peut apparaître après la délivrance et jusqu'à trois semaines après la naissance. Il peut durer jusqu'à plusieurs mois en fonction du profil pharmacologique de la benzodiazépine utilisée. Il se caractérise par une hyperexcitabilité, des trémulations, rarement des crises convulsives (63).

En fin de grossesse ou lors du travail, l'usage de benzodiazépines peut entraîner le "syndrome du bébé mou". Il se caractérise par une hypotonie musculaire, une hypothermie, une détresse respiratoire et des difficultés de succion. Ces symptômes régressent en quelques jours.

H. Antidépresseurs

Durant le premier trimestre de la grossesse, l'exposition à la paroxétine (Seroxat®) serait associée à une augmentation du risque de malformations cardiaques en comparaison avec d'autres antidépresseurs (64). Les malformations cardiaques observées sont le défaut de septum ventriculaire et de septum atrial. Ce risque est cependant très limité puisque son incidence est de 1,5 à 2 % sachant que le risque dans la population générale est évalué à 1%. Dès lors, ce risque malformatif limité ne justifie pas l'arrêt du traitement en cours de grossesse (65).

La paroxétine augmenterait également le risque d'omphalocèle (66).

Chez l'animal, l'usage de citalopram en cours de grossesse révèle des malformations cardio-vasculaires et ostéoarticulaires des foetus ainsi qu'un faible poids à la naissance (67).

En cours de grossesse, l'usage des SSRI peut augmenter le risque de persistance d'une hypertension pulmonaire (68), de naissance avant le terme et de mort foetale (69).

En fin de grossesse, l'exposition aux SSRI peut provoquer des syndromes néonataux de sevrage proche des syndromes sérotoninergiques décrits chez l'adulte. Ces syndromes peuvent s'exprimer de la naissance jusqu'à la fin du premier mois de vie (70). Les syndromes observés et la durée d'apparition de ceux-ci varient selon la molécule utilisée.

Les principaux symptômes néonataux après exposition in-utéro aux SSRI et SNRI d'après Moses-Kolko et al. (71) sont :

- **La Paroxétine** (Seroxat®) provoque un syndrome caractérisé par des trémulations, une hypertonie, des troubles alimentaires et respiratoires, une hyperréflexie, des pleurs incoercibles et des troubles du sommeil. Ces symptômes sont présents entre la naissance et la fin du premier mois de vie. Certaines présentations critiques de ce syndrome vont jusqu'à faire poser un diagnostic différentiel d'encéphalopathie néonatale aiguë (72).
- **Le Citalopram** (Cipramil®) provoque des trémulations et une hypertonie présente pendant la première semaine de vie.
- **La sertaline** (Serlain®) provoque des troubles respiratoires, de l'irritabilité, une hyperréflexie, des pleurs incoercibles et des troubles du sommeil. Ces symptômes apparaissent quelques jours au cours de la troisième semaine de vie.

- **La fluoxétine** (Prozac®) provoque des trémulations, une hypertonie, des troubles alimentaires, une agitation/irritabilité, des troubles respiratoires, une hyperréflexie, des pleurs incoercibles et des troubles du sommeil. Ces symptômes sont présents au cours des trois premières semaines de vie.
- **La venlafaxine** (Efexor®) provoque des trémulations, une hypertonie, des troubles alimentaires et une agitation/irritabilité. Ces symptômes sont présents au cours de la première semaine de vie.

I. Electroconvulsivothérapie (ect)

En cours de grossesse, le danger principal de l'ECT est lié à l'anoxie du bébé (73). Afin de réduire les risques, les auteurs préconisent une hyperventilation de la patiente en pré-critique et une intubation endotrachéale associée à un monitoring foetal.

4. CONCLUSIONS

La prise en charge d'une patiente bipolaire représente un cas particulier de prise en charge médicale où une collaboration entre différents intervenants est nécessaire. Il est utile de considérer chaque situation individuellement et dans sa globalité afin d'évaluer les risques relatifs à la poursuite, à la modification ou à l'arrêt d'une médication. Différents éléments entrent en considération dans cette évaluation: les antécédents personnels et familiaux de la patiente, sa compliance, la connaissance qu'elle a de sa maladie, sa capacité à identifier les signes précurseurs d'une décompensation, les traitements qui se sont montrés efficaces lors des épisodes précédents et l'alliance thérapeutique qui a pu être mise en place. Les prises de décision doivent être réalisées en collaboration avec la patiente et sa famille et dans un contexte de réflexion pluridisciplinaire.

L'arrêt ou les modifications du traitement médicamenteux doivent être soigneusement discutés en tenant compte des risques des différentes médications.

1. Les thymorégulateurs

En cas de désir de grossesse, il est préférable d'éviter la poursuite d'un traitement à base de lithium, de Valproate ou de Carbamazépine. La lamotrigine semble être le mieux adapté en cas de grossesse en raison de son faible risque tératogène. Toutefois, cette molécule ne protège pas la patiente contre le risque de récurrence maniaque !

En cas de grossesse la surveillance nécessaire varie selon les molécules.

La prise de lithium pendant la grossesse impose plusieurs mesures, d'une part un suivi maternel de la lithémie une fois par mois en début de grossesse et une fois par semaine en péri-partum. D'autre part, un suivi foetal particulier s'impose afin de surveiller l'apparition de malformations cardiaques (échographie cardiaque foetale à 20 semaines) et d'un polyhydramnios. A l'accouchement, il faut détecter un éventuel floppy baby syndrome ou une hypothyroïdie néonatale.

La prise de valproate en cours de grossesse nécessite un monitoring sanguin associé à une supplémentation en acide

folique (5 mg/jour). Le suivi fœtal devra se concentrer sur le développement osseux et de la colonne (risque élevé de spina bifida). A l'accouchement, il faut redouter un éventuel sevrage du nouveau-né.

La prise de carbamazépine nécessite une supplémentation en vitamines K (20mg / jour) en particulier au cours des premiers mois de grossesse afin de prévenir le risque de malformations. A l'accouchement une supplémentation du nouveau-né en vitamines K est également indispensable afin de réduire le risque hémorragique.

La prise de lamotrigine est relativement sûre. La surveillance échographie devra être attentive à la présence éventuelle du fente labio-palatine afin d'optimiser sa prise en charge après l'accouchement.

2. Les neuroleptiques

L'usage de neuroleptiques pendant la grossesse semble relativement sûr, cependant le manque de recul et d'études concernant les neuroleptiques atypiques exige la plus grande prudence quant à leur utilisation en cours de grossesse. L'halopéridol semble à ce jour le neuroleptique le plus adapté en cas de grossesse.

La quétiapine n'a démontré aucun effet à ce jour mais le manque de recul empêche d'en apprécier sa sûreté d'utilisation.

3. Les benzodiazépines

L'usage de benzodiazépines pendant la grossesse est peu dommageable hormis en fin de grossesse en raison des complications néonatales en particulier le sevrage. Les molécules à utiliser préférentiellement sont le lorazépam ou le clonazépam.

Le traitement de l'état d'agitation des états maniaques des parturientes est idéalement composé d'un cocktail à base d'halopéridol et lorazépam.

4. Les antidépresseurs

Les SSRI sont privilégiés car ils présentent peu de risques pendant la grossesse, à l'exception d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

CORRESPONDANCE :

Dr P. Cole

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Psychiatrie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Email: pierre.cole@student.uclouvain.be

* MACCS en psychiatrie, service de psychosomatique, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, UCL

** Chef de clinique associé, Service de psychiatrie adulte, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, UCL

SUMMARY

The management of pregnancy with a bipolar patient represents a special case of medical care where collaboration is needed among different clinicians, general practitioners, obstetricians and psychiatrists.

During pregnancy, practitioners, on the one hand, must weigh the effect (both short - and long-term) associated with various medications used in the stabilization and treatment of acute phases of illness, on the other hand, they should take into account the risks inherent to the interruption of drug treatment.

This paper reviews recent literature focusing on key risks, monitoring to put in place during different stages of pregnancy and possible therapeutic abstentions.

KEY WORDS:

bipolarity, pregnancy, teratogenicity

EN PRATIQUE...

- ♦ Idéalement, les risques et bénéfices associés aux médicaments du trouble bipolaire devraient être discutés avec la patiente avant sa grossesse.
- ♦ Un suivi rapproché et coordonné est nécessaire entre les différents spécialistes tout au long de la grossesse.
- ♦ Les molécules suivantes imposent une attention particulière:
 - Lithium :
 - lithémie (1xmois sauf en peripartum: 1xsem).
 - échographie foetale à 20 semaines (malformations cardiaques, polyhydramnios).
 - Valproate :
 - monitoring sanguin.
 - supplémentation en acide folique (5 mg/j).
 - Carbamazépine :
 - supplémentation en vitamine K (20 mg/j).
 - recherche spina bifida en échographie.
 - Lamotrigine :
 - recherche fente labiopalatine en échographie.

EN PRATIQUE...

Références

- Kaplan HI, Sadock BJ. Manuel de psychiatrie clinique 2^{ème} édition. Editions Pradel 2005.
- Leblanc J, Curras P : Les traitements pharmacologiques du trouble bipolaire. *Le clinician*. 2001; 16(11) : 169-184.
- Coverdale JH, Turbott SH, Roberts H : Family planning needs and STD risk behaviours of female psychiatric out-patients. *Br J Psychiatry*. 1997; 171 : 69-72.
- Lansac J, Bera-Jonville A-P, Cissoko H, Gibier L, Choutet P. Médicaments, vaccinations, irradiations et grossesse. In : *Obstétrique*. p253. Elsevier Masson 2008
- Dodd S, Berck M : The pharmacology of bipolar disorder during pregnancy and breastfeeding. *Expert Opin Drug Saf*. 2004; 3 (3): 221-229.
- Lier L, Kastrup M, Rfaelsen OJ : Psychiatric illness in relation to pregnancy and childbirth. II : Diagnostic profiles, psychosocial and perinatal aspects. *Nord Psykiatrisk Tidsskrift*. 1989, 43 : 535-542.
- Viguera AC, Cohen LS : The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharmacol Bull*. 1998, 34 (3) : 339-346.
- Dell DL, O'Brien BW : Suicide in pregnancy. *Obst Gynecol*. 2003; 102 : 1306-1309
- Taylor D, McConnell H, Kerwin R. Pregnancy and lactation. In : *The Maudsley: prescribing guidelines*, 106-115, Martin Dunitz, 2001.
- Yonkers KA, Winsler KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L *et al.* : Management of bipolar disorder during pregnancy and postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2004 ; 161 : 608-620.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on fetus and newborn. *Pediatrics*. 2000; 105(4) : 880-887.
- Weinstein MR : The International Register of Lithium Babies. *Drug information J*. 1976; 10 : 94-100.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW *et al.* : A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994; 271 : 146-150.
- McElroy SL : Bipolar disorders: special diagnostic and treatment considerations in women. *CNS Spectr*. 2004; 9 (Suppl 7) : 5-18.
- McElroy SL : Bipolar disorders: special diagnostic and treatment considerations in women. *CNS Spectr* 2004; 9 (Suppl 7): 5-18.
- Gelder M *et al.* *Traité de Psychiatrie*. Flammarion, 2005 pp653.
- Sutter-Dallay L, Dallay D : Troubles psychiatriques et période périnatale. *Syngof*. 2003; 55.
- McElroy SL : Bipolar disorders: special diagnostic and treatment considerations in women. *CNS Spectr*. 2004; 9 (Suppl 7): 5-18
- Taylor D, McConnell H, Kerwin R. Pregnancy and lactation. In : *The Maudsley: prescribing guidelines*, 106-115, Martin Dunitz, 2001.
- Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, *et al.* : Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005; 64 : 961-965.
- Kozma C : Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet*. 2001; 98 : 168-175.
- Adad N, Jacoby A, Smith D, *et al.* : Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70 : 15-21.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on fetus and newborn. *Pediatrics*. 2000; 105(4): 880-887.
- Yonkers KA, Winsler KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L *et al.* : Management of bipolar disorder during pregnancy and postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2004 ; 161 : 608-620.
- Lee S : Cohen Treatment of bipolar disorder during pregnancy . *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 (suppl 9) : 4-9.
- Semah F, Isnard V, Lamy C : Epilepsie et grossesse: quels risques ? Quel traitement? *Neurologies*. 2003; 6 : 123-129.
- Tettenborn B : Management of epilepsy in women of childbearing age : practical recommendations.
- Yonkers KA, Winsler KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L *et al.* : Management of bipolar disorder during pregnancy and postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2004 ; 161 : 608-620.
- Jones KL, Lacro R, Johnson K *et al.* : Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1989; 320 : 1661-1666.
- Yonkers KA, Winsler KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L *et al.* : Management of bipolar disorder during pregnancy and postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2004 ; 161 : 608-620.
- Cunnington M, Tennis P, for the International Lamotrigine pregnancy registry scientific advisory committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005; 64 : 955-960.
- Shor S, Koren G, Nulman I : Teratogenicity of lamotrigine. *Can Fam Physician*. 2007 ; 53 (6): 1007-9.
- Prakash, Prabhu LV, Nasar MA, Rai R, *et al.* : Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. *Singapore Med J*. 2007; 48 (10):880.
- Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR : Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy . Birth Defects Research Part A. *Clinical and Molecular Teratology*. 2006; 76(5): 318.
- Manent JB, Jorquera I, Franco V *et al.* : Antiepileptic drugs and brain maturation: fatal exposure generates cortical malformations in rats. *Epilepsy res*. 2007; In press.
- Torbjorn T, Reimers A : Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure*. 2007; In press.
- Pennel PB, Newport DJ,, Stone ZW, *et al.* : The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*. 2004; 62 : 292-295.
- Atshuler LL, Cohen LS, Szuba MP *et al.* : Pharmacologic management of psychiatric illness in pregnancy : dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996; 153 : 592-606.
- Diav-Citrin O, Shechtman S *et al.* : Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(3) : 317-322.
- Atshuler LL, Cohen LS, Szuba MP *et al.* : Pharmacologic management of psychiatric illness in pregnancy : dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996; 153 : 592-606.
- Howard L, Webb R, Abel K : Safety of antipsychotic drugs for pregnant and breastfeeding women with non-affective psychosis. *BMJ*. 2004; 329 : 933-934.
- Waldman MD, Safferman AZ : Pregnancy and clozapine. *Am J Psychiatry*. 1993; 150 : 168-169.
- Dickson RA, Hogg L : Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psychiatr Serv*. 1998; 49 : 1081-1083.
- Mendhekar DN, Sharna JB, Srivastava PK, War L : Clozapine and pregnancy. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 : 850.
- DiMichelle V, Ramenghi LA, Sabatino G : Clozapine and lorazepam administration in pregnancy. *Eur Psychiatry*. 1996; 11 : 214.
- Stoner SC, Sommi RW Jr, Marken PA, Anya I, Vaughn J : Clozapine use in two full term pregnancies. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 : 364-365.
- Dickson RA, Hogg L : Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psychiatr Serv*. 1998; 49 : 1081-1083.
- Yogev Y, Ben-Haroush A, Kaplan B : Maternal clozapine treatment and decreased heart rate variability. *Int J Gynecol Obstet*. 2002; 79 : 259-260.
- Baker RW, Chenpagga KN : Gastroesophageal reflux as a possible result of clozapine treatment. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 : 257.
- Einarson A, Boskovic R : Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatric Practice*. 2009 ; 15:3.
- Tényi T, Trixler M, Keresztes Z : Quetiapine and pregnancy (letter). *Am J Psychiatry*. 2002; 159 : 674.
- Taylor TM, O'Toole MS, Ohlsen RI, Walters J, Pilowsky LS : Safety of quetiapine during pregnancy (letter). *Am J Psychiatry*. 2003; 160 : 588-9.
- Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC : Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20 : 399-403.
- Ernst CL, Goldberg JF : The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics and broad spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 (suppl 4) : 42-55.
- Physician's Desk Reference. Montvale, NJ:Medical Economics; 2001.
- Grover S, Avasthi A : Risperidone in pregnancy: A case of oligohydramnios. *Germ J Psychiatry*. 2004; 7:56-57.
- Levinson AJ, McKenna AKE, Koren G, Zipursky RB: Pregnancy outcome in women receiving atypical antipsychotic drugs: a prospective, multicentre, controlled study. *Shizophr Res*. 2003; 60 (Suppl 1) : 361.
- Product information. Abilify (Aripiprazole). Princeton NJ : Bristol-Myers-Squibb. Aug 2003.
- Mendhekar Dn, Sunder KR, Andrade C : Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disord*. 2006; 8 : 299-300.
- Mendhekar D, Sharma J, Srilakshmi P : Use of aripiprazole during late pregnancy in a woman with psychotic illness. *Ann Pharmacother*. 2006; 40 : 575.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt J *et al.* : Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control



- studies. *Br Med J Clin Res Ed.* 1998; 317 : 839-843.
62. Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, Conradi N: Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet.* 1987; 1:108-109.
 63. Sutter-Dallay L, Dallay D : Troubles psychiatriques et période périnatale. *Syngof.* 2003; 55.
 64. Kallen BA, Otterblad Olausson P : Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79 : 301-308.
 65. Jequier M, Tolsa JF : Exposition intra-utérine aux SSRI et syndrome de sevrage néonatal: un recensement des mères traitées et un suivi du développement psychomoteur de l'enfant sont-ils nécessaires? *Paediatrica.* 2006; 17 (4) : 34-37.
 66. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S, Olney R, Friedman JM : Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and risk for birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73 : 291.
 67. Halberg P, Sjoblom V : The use of SSRI during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Pharmacol.* 2005; 25 (1) : 59-73.
 68. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al.: Selective-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2006; 354 : 579-587.
 69. Wen SW, Yang Q, Garner P, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194 : 961-966.
 70. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al.: Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198 : 194e1-194e5.
 71. Moses-Kolko E L, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B : Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA.* 2005; 293 : 19.
 72. Herbst F, Gortner L : Paroxetine withdrawal syndrome as differential diagnosis of acute neonatal encephalopathy. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2003; 207: 232-234.
 73. Wieck A, Gregoire A : Drugs, hormones and ECT in childbearing women with psychiatric disorders. *Psychiatry.* 2006; 5 : 1.