

PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE PENDANT LA GROSSESSE

S. LURSON^{1,2},
O. PIRSON²,
E. CONSTANT¹,
A. SEGHERS¹

Mots clefs : trouble bipolaire, grossesse, fœtus, lithium, anticonvulsivants

RÉSUMÉ

Les femmes souffrant d'un trouble bipolaire sont particulièrement fragiles pendant leur grossesse et sont susceptibles de présenter des épisodes de décompensation dépressifs, maniaques ou mixtes. La prise en charge de ces épisodes est souvent complexe tant pour le médecin généraliste que pour le psychiatre ou le gynécologue. Les traitements habituellement utilisés pour traiter le trouble bipolaire doivent être maniés avec prudence. En effet, comment traiter la mère de manière efficace sans nuire à son enfant ? Cette revue de littérature propose une discussion des risques et des bénéfices liés à l'utilisation des traitements actuels pendant la grossesse et, sur cette base, quelques conseils pratiques ainsi qu'un arbre décisionnel.

Correspondance :
Sabine Lurson
E-mail : s.lurson@skynet.be

SUMMARY

Women with a bipolar disorder are particularly fragile during their pregnancy and are likely to experience depressive, manic or mixed episodes. The management of such episodes is often complex as well for the general practitioner as for the psychiatrist or the gynecologist. The treatments regularly used to treat the bipolar disorder must be carefully handled. Indeed, how to efficiently treat the mother without cost to the child? This review discusses the risks and benefits related to the use of the current treatments during the pregnancy and, on this basis, some advices as well as a decisional tree are proposed.

INTRODUCTION

L'objet de cet article est de proposer un outil de réflexion et de décision aussi simple que possible pour tout médecin amené à prendre en charge pendant une grossesse une patiente souffrant d'un trouble bipolaire. La complexité de cette situation est liée à de nombreux facteurs :

- la diversité des présentations cliniques du trouble bipolaire (épisodes dépressifs, maniaques ou mixtes, périodes de stabilisation euthymique),
- les modifications de la symptomatologie ou de la réponse au traitement liées à la grossesse elle-même,
- l'absence quasi complète de traitement pharmacologique avec une innocuité totale sur le fœtus.

Les décisions thérapeutiques doivent mettre en balance la nécessité d'une prophylaxie et d'un traitement des épisodes aigus du trouble bipolaire chez la mère avec la nécessité d'un médicament non nuisible pour l'enfant. Il faut tenir compte des dangers potentiels qu'une mère instable au niveau de l'humeur, non ou mal médiquée,

¹ Service de Psychiatrie Adulte,
Cliniques universitaires Saint-Luc, Université
Catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

² Centre Hospitalier Psychiatrique de Liège

fait courir au nouveau-né. Idéalement, le traitement devrait donc être ajusté avant la conception (1). Pour cela, il devrait y avoir une discussion sur le rapport risques/bénéfices pendant que la patiente est euthymique, ainsi que sur la prise en charge des rechutes éventuelles (2). Toutes les grossesses ne peuvent malheureusement pas être envisagées dans ces conditions étant donné le nombre important de grossesses non programmées chez les patientes bipolaires et notamment lorsqu'elles sont en phase maniaque.

La FDA (*Food and Drug Administration*) classe les médicaments par rapport aux risques tératogènes en plusieurs catégories (tableau I). La classification est actuellement révisée pour mieux informer les cliniciens à propos des risques associés à l'exposition du fœtus (3). Friedman *et al.* et le *Public Affairs Committee of the Teratology Society* ont critiqué cette classification. Ces auteurs pensent que ces catégories ne fournissent pas des conseils thérapeutiques suffisants et que leur défaut est d'induire en erreur le médecin qui pourrait considérer que certains risques connus sont plus graves qu'un manque d'informations. Ils recommandent dès lors de remplacer cette classification par un exposé qui résume et interprète les données disponibles (4).

Dans cet esprit, cette revue de la littérature vise à apporter des informations afin de faciliter la réflexion du médecin, de la patiente et de sa famille dans la gestion du trouble bipolaire au cours de la grossesse. En fin d'article, nous pro-

poserons donc quelques conseils pratiques ainsi qu'un arbre décisionnel.

CARACTÉRISTIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LA FEMME

La prévalence du trouble bipolaire a une distribution égale dans les deux sexes. Sur une année, son incidence est d'environ 1,2% de la population américaine de plus de 18 ans (5). Le trouble bipolaire apparaît de façon précoce avec à peu près 60% de premiers épisodes à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. L'âge moyen de début est 21 ans (2). Chez les femmes, cela entraîne donc des risques de décompensation pendant leur période de fécondité (3). Les recherches montrent que la présentation du trouble et son intensité diffèrent selon les sexes. Les troubles bipolaires à cycles rapides (au moins quatre épisodes de manie et/ou de dépression par an) sont approximativement trois fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes (6). Les femmes ont aussi plus de risques d'épisodes mixtes (présence simultanée de tristesse, irritabilité et euphorie) (2). Les cycles rapides et les épisodes mixtes peuvent augmenter le risque de suicide (2). Enfin, les femmes comme les hommes ont habituellement plus d'épisodes dépressifs que maniaques au cours de leur existence (2). Pour expliquer les différences observées entre les hommes et les femmes, il y a eu de multiples hypothèses incluant des différences au niveau des axes

TABLEAU I :
DESCRIPTION DES CATÉGORIES UTILISÉES DANS LE CLASSEMENT DES MOLÉCULES PAR LA FDA

| Catégorie | Risques tératogènes associés aux médicaments |
|-----------|--|
| A | Des études contrôlées n'ont montré aucun risque. Des études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes n'ont pas réussi à démontrer de risque pour le fœtus. |
| B | Pas de preuve de risque chez l'humain. Soit des études montrent des risques chez l'animal, mais pas chez l'humain soit, s'il n'y a pas eu d'études adéquates chez les humains, les découvertes chez l'animal sont négatives. |
| C | Les risques ne peuvent être écartés. Les études humaines manquent, et soit les études animales sont positives pour un risque fœtal, soit elles manquent de la même manière. Cependant, les bénéfices potentiels pourraient justifier les risques potentiels. |
| D | Preuve indiscutable de risques. Les données d'investigation ou postmarketing montrent des risques pour le fœtus. Néanmoins, des bénéfices potentiels peuvent l'emporter sur le risque potentiel. |
| X | Contre-indiqué dans la grossesse. Les études chez l'animal ou chez l'humain, ou les investigations ou les comptes-rendus postmarketing ont montré un risque fœtal qui l'emporte clairement sur n'importe quel bénéfice pour la patiente. |

hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et hypothalamo-hypophyso-gonadique, mais actuellement, rien n'a été établi (6). Ces différences dans la présentation clinique pourraient avoir des effets sur la réponse au traitement (5).

INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LE TROUBLE BIPOLAIRE

L'influence de la grossesse sur l'évolution du trouble bipolaire reste controversée. Il a été écrit que la grossesse constituait une protection contre les fluctuations de l'humeur (1) et on a considéré qu'elle pourrait diminuer le risque de rechutes dans le cadre du trouble bipolaire (5). Ceci n'est pas prouvé, et de nouveaux indices montrent que ce ne serait pas le cas (5). Dans une étude rétrospective publiée en 2000 et portant sur 28 femmes bipolaires de type 1 répondant au traitement par lithium, traitées pour un épisode aigu mais ne recevant pas de traitement prophylactique pendant leur grossesse, Grof *et al.* concluent à une amélioration marquée dans l'évolution clinique de leur trouble bipolaire (7). Une étude de Viguera *et al.* publiée en 2000 sur l'interruption du lithium chez des femmes enceintes présentant un trouble bipolaire, a comparé des femmes enceintes (n=42) et non enceintes (n=59) matchées pour l'âge. Cette étude a montré que le risque de récurrence de la maladie suite à l'arrêt du lithium est le même dans les deux groupes. Par contre, pour les femmes qui ont été enceintes pendant l'étude, le risque de récurrence est 2,9 fois plus élevé lors du post-partum (8). Une étude publiée en 2002 par Freeman *et al.* a tenté d'évaluer l'influence des événements reproductifs et des thérapies hormonales sur l'évolution du trouble bipolaire chez la femme. Dans cette étude, 50 femmes présentant un trouble bipolaire selon les critères du DSM IV ont complété une interview clinique structurée. Les résultats ont montré que, parmi les femmes qui ont eu un épisode de trouble de l'humeur après la naissance de leur premier enfant, toutes ont eu un épisode de récurrence lors des grossesses suivantes. D'autre part, les femmes qui n'utilisaient pas de thérapie hormonale de remplacement pendant la période périménopause/ménopause rapportaient plus d'aggravation des symptômes que les femmes qui utilisaient un traitement de substitution. Cette étude suggère que les fluctuations hormonales sont associées à une augmentation du risque de dérégulation de l'humeur et d'épi-

sode de trouble de l'humeur chez les femmes avec un trouble bipolaire (9).

Les femmes enceintes semblent avoir un risque de suicide significativement plus bas que les femmes du même âge qui ne sont pas enceintes. Cela change rapidement dans la période du post-partum, durant laquelle le suicide est la cause de près de 20% de décès. La littérature sur le sujet est pauvre mais le risque inférieur de suicide pendant la grossesse semble être un phénomène général. Ces taux faibles posent question, spécialement parce que les taux de dépression pendant la grossesse ne sont pas plus bas que dans la population générale – et pour certaines populations, ils peuvent même être plus élevés (2). Chez les patientes bipolaires, les passages à l'acte suicidaire se produisent le plus souvent lors d'épisodes dépressifs ou d'états mixtes (10). Pour la dépression, la gravité clinique est généralement la plus élevée pendant le premier trimestre, avec une amélioration dans le deuxième trimestre et une nouvelle aggravation dans le troisième trimestre. Les facteurs de risque d'un épisode dépressif sont les antécédents de tentatives de suicide, les mauvaises issues des grossesses précédentes (ex : fausse couche ou enfant malade), le suivi prénatal insuffisant, la malnutrition, l'utilisation d'alcool ou l'abus de drogue (6).

BÉNÉFICES ASSOCIÉS À LA PRISE D'UN TRAITEMENT PENDANT LA GROSSESSE

La grossesse est souvent une étape stressante dans la vie d'une femme. Les décompensations d'un trouble bipolaire sont fortement susceptibles d'exacerber les difficultés que les femmes peuvent rencontrer pendant cette période (1). Certains psychiatres ou gynécologues sont trop peu informés des modèles risques/bénéfices pour prendre la décision d'utiliser une médication psychotrope pendant la grossesse, laissant les femmes enceintes vulnérables exposées à des rechutes de troubles psychiatriques sévères (2).

L'arrêt brutal d'un traitement par stabilisateur de l'humeur est associé à un risque plus grand de rechute précoce et peut contribuer à un risque de suicide plus important (2). Les rechutes nécessitent souvent des doses globales de médicaments plus importantes ou l'utilisation de combinaisons de médicaments (11).

Un impact défavorable sur le développement des enfants a été attribué à des épisodes de maladie mentale pendant la grossesse et l'allaitement. Le stress et la dépression maternelle pendant les périodes critiques du développement du fœtus ont été associés à des effets défavorables sur le comportement et le développement émotionnel des enfants. Hay *et al.* mesurèrent le QI de 29 enfants de 11 ans dont les mamans avaient été déprimées à trois mois de post-partum et de 103 enfants de 11 ans dont les mamans n'avaient pas été déprimées. Des QI plus bas étaient mesurés chez les enfants de mères déprimées. Cependant, Kurstjens et Wolke ont observé les enfants de 1 329 mères évaluées rétrospectivement comme souffrant de dépression du post-partum. Ils n'ont trouvé aucune association entre la dépression du post-partum et les scores des tests cognitifs après les sept premières années de vie des enfants (1).

En plus des conséquences de décompensations psychiques sur la grossesse et le fœtus, il faut souligner les risques liés à une phase maniaque proche du terme. En effet, dans ce cas, il faut souvent recourir à une césarienne sous anesthésie générale car un accouchement par voie basse avec une mauvaise collaboration de la patiente risque de la mettre en danger ainsi que son bébé.

RISQUES ASSOCIÉS À LA PRISE D'UN TRAITEMENT PENDANT LA GROSSESSE

L'estimation des risques liés à l'utilisation de médicaments pendant la grossesse provient essentiellement de cas cliniques ou d'études épidémiologiques rétrospectives. Ces études sont souvent biaisées ou imparfaites, notamment à cause de variables comme le statut de santé et l'âge de la mère, ses antécédents personnels et familiaux, la consommation d'alcool, de tabac, de drogues illicites ou l'utilisation de médicaments sans prescription (4). Les laboratoires pharmaceutiques n'ont souvent pas de réponses aux questions que se posent les prescripteurs (12) car des études prospectives, randomisées et bien contrôlées sur les risques liés à l'exposition à une substance psychoactive pendant la grossesse ne sont ni réalisables ni éthiques (4).

Tous les médicaments utilisés dans le traitement du trouble bipolaire sont susceptibles de passer la barrière placentaire. Les mécanismes en cause sont multiples et les facteurs les plus significatifs influençant la diffusion placentaire sont la liposolubilité et la taille de la molécule

(13). Le risque de malformations fœtales associé à l'utilisation de médicaments par la mère dépend des propriétés du médicament et de la période d'exposition du fœtus (3).

En 1996, Altshuler définit trois types de risques potentiels pour le fœtus lors d'une exposition aux psychotropes (14) :

- 1 risques tératogènes ou de malformations d'organes liés à l'exposition au médicament pendant les douze premières semaines de la grossesse,
- 2 effets périnataux ou toxicité néonatale observés à la naissance et, en général, limités dans le temps. Par exemple : Syndrome du bébé mou (cf. plus loin), syndrome de sevrage,
- 3 effets sur le développement neuropsychologique qui peuvent se manifester par des troubles du comportement, un QI bas...

A ces trois catégories, il faut ajouter les risques d'altération de croissance du fœtus et de fausses couches (4).

L'exposition à un médicament potentiellement tératogène va affecter le fœtus en fonction des phases de développement. Pendant les 32 premiers jours après la conception, elle peut affecter le développement et la fermeture du tube neural ; du 21^e au 56^e jour après la conception, elle peut affecter la formation du cœur ; et du 42^e au 63^e jour, elle peut influencer le développement de la face. Des anomalies cranio-faciales peuvent apparaître après le premier trimestre de grossesse (3).

DESCRIPTION ET IMPLICATIONS DES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS

Dans le trouble bipolaire, les traitements pharmacologiques sont en première ligne dans l'intervention clinique. Il y a les médicaments utilisés pour le maintien d'une stabilité à long terme et les différents psychotropes utilisés dans le traitement des épisodes aigus de manie, de dépression ou d'état mixte (15).

Pendant la grossesse, des modifications physiologiques interviennent: augmentation du volume plasmatique et des volumes de distribution, diminution de l'albumine plasmatique, augmentation de la clairance du médicament, augmentation de l'absorption gastro-intestinale. Cela entraîne la modification de la concentration plasmatique et tissulaire du médicament qui d'une façon générale, sera diminuée. Par exemple, pendant

la grossesse, la concentration plasmatique du lithium peut diminuer de 50% (11). Au moment de la délivrance, il y a une chute brutale du volume plasmatique et, s'il n'y a pas d'adaptation de la posologie du traitement, il y a des risques d'intoxication.

LITHIUM

Le lithium est le premier médicament stabilisateur de l'humeur à avoir été utilisé (Cade, 1949). A cette époque, on se préoccupait moins de l'effet tératogène des médicaments et le lithium a été utilisé chez les femmes enceintes. Il existe donc de nombreuses données sur les effets du lithium lors de la grossesse. Pendant les années 1960, le « Registre international des Bébés Lithium » a été fondé. Dans ce registre, les enfants qui avaient été exposés pendant le premier trimestre de grossesse à du lithium ont été enregistrés dans le but de recueillir des données sur un effet tératogène éventuel de celui-ci (16). D'après les données de ce registre, Schou et ses collègues rapportèrent que le taux de malformations cardio-vasculaires serait 400 fois plus élevé que dans la population générale, avec notamment une plus grande fréquence de l'anomalie d'Ebstein (17). Cette anomalie congénitale n'est pas incompatible avec la vie (18) et est caractérisée par un déplacement vers le bas de la valvule tricuspide dans le ventricule droit et par des degrés variables d'hypoplasie ventriculaire droite (3). De plus amples et plus récentes recherches suggèrent que le risque de malformations cardio-vasculaires a été surestimé et, évaluent le risque d'anomalie d'Ebstein chez les femmes traitées par lithium à 1 ou 2 sur 1000 alors qu'il est de 1 sur 20 000 dans la population générale. Ce risque est donc 20 à 40 fois plus élevé que dans la population générale (3,17). Pour identifier ces anomalies, il faut réaliser une échographie à résolution élevée et une échographie cardiaque du fœtus à 16-18 semaines de gestation (17).

En cours de grossesse, la prise de lithium peut causer un polyhydramnios (résultat d'un diabète insipide néphrogène chez le fœtus) et peut également influencer la fonction de la glande thyroïde du fœtus entraînant une hypothyroïdie néonatale (14,17).

En fin de grossesse, ce traitement peut être responsable d'effets toxiques donnant chez les nouveau-nés le *floppy baby syndrome* (ou syndrome du bébé mou). Celui-ci est caractérisé par une cyanose, une hypotonie, parfois une faible capacité de succion, de la tachypnée, de la tachycardie et une mortalité éventuelle (14,17).

Un suivi à long terme d'enfants qui ont été exposés au lithium pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse ne montre pas de complications supplémentaires cinq ans plus tard (6).

Le lithium a une demi-vie courte (8-10 heures), ce qui produit des variations importantes des taux sériques. En cas de prise fractionnée ou d'utilisation de formes retardées, la concentration plasmatique peut être plus stable bien qu'il n'y ait pas de preuve que maintenir un niveau constant soit bénéfique pour le fœtus (17). La littérature ne définit pas de taux sérique idéal mais propose de maintenir un taux équivalent à celui qui a stabilisé la patiente avant sa grossesse. En dehors de la grossesse, la fenêtre thérapeutique se situe à des valeurs sériques de 0,6 à 1,2 mmol/l.

Pendant la grossesse, l'excrétion rénale du lithium augmente, il faut donc adapter la posologie de lithium (12). Le monitoring du lithium devrait être réalisé une fois par mois en début de grossesse et une fois par semaine en fin de grossesse (11). Compte tenu de la diminution rapide du volume vasculaire au moment de la délivrance, certains auteurs préconisent une diminution de la dose de lithium dans les jours précédant l'accouchement (12) ou à l'amorce du travail (17) pour réduire le risque de toxicité. Dans la période immédiate du post-partum, un monitoring précis doit être poursuivi jusqu'au retour à l'équilibre afin d'éviter les rechutes (17). Les vomissements, les prises de sodium et la fièvre peuvent influencer la lithémie, il faut donc surveiller la patiente de près dans ces situations (17). Il est également prudent d'éviter les régimes pauvres en sel afin de prévenir la toxicité du lithium qui augmente dans ce cas (4).

La littérature récente suggère donc que le risque d'effet défavorable du lithium pendant la grossesse est plus faible qu'il n'a été évalué précédemment. Le risque d'anomalie congénitale associé à l'utilisation du lithium est désormais estimé à 1 sur 1000, tandis que le risque de rechute si le lithium est interrompu dans le premier trimestre est de 1 sur 2. Pour certaines patientes, des alternatives au lithium comme les anticonvulsivants et les antipsychotiques atypiques peuvent ne pas avoir l'efficacité du lithium avec des effets secondaires parfois plus grands. De plus, si on interrompt le lithium avant la conception, la période de risque de rechute est importante et d'autant plus longue que l'attente avant d'être enceinte est longue. Dans ce cas, la poursuite du traitement par lithium tenant compte de la balance risques/bénéfices peut être la meilleure option (1).

ANTICONVULSIVANTS

Le valproate et la carbamazépine ont été les premiers anticonvulsivants à être utilisés dans le traitement des troubles bipolaires. D'autres molécules font l'objet d'études actuellement. La connaissance des risques liés à l'utilisation des anticonvulsivants pendant la grossesse des femmes épileptiques peut être intéressante dans la prise en charge du trouble bipolaire. Il faut cependant tenir compte du fait que l'épilepsie elle-même peut avoir des conséquences sur la grossesse. Il est aujourd'hui établi que le risque de malformations congénitales chez les enfants de femmes épileptiques traitées est globalement multiplié par 2 ou par 3 par rapport au risque de la population générale. Les raisons de cette augmentation peuvent être, entre autres, la survenue de crises pendant la grossesse, l'existence de traumatismes liés aux crises, ou la maladie épileptique elle-même (19). Chez les femmes épileptiques traitées par anticonvulsivants, l'incidence de fausses couches est significativement plus élevée que chez les femmes épileptiques non traitées (14% et 4% respectivement) (3).

L'exposition aux anticonvulsivants pendant la grossesse est associée à un taux doublé de malformations, incluant les malformations du tube neural, les anomalies cranio-faciales, les retards de croissance, les microcéphalies et les déficiences cardiaques (3). L'association de plusieurs anticonvulsivants constitue un risque plus important de malformations congénitales (Goldberg, 1994) (14). Les experts suggèrent que la combinaison de valproate et de carbamazépine devrait être évitée, particulièrement dans les familles où il y a une histoire de malformation du tube neural (17). L'exposition à la carbamazépine ou au valproate peut provoquer un syndrome appelé *anticonvulsant face* et caractérisé par une hypoplasie du visage, un nez court, une antéversion des narines et une lèvre supérieure longue (3). Le syndrome foetal dit hydantoïne comprenant une dysmorphie faciale (fente labiale ou palatine), une anomalie cardiaque, une hypoplasie digitale et une dysplasie des ongles a été initialement associé à l'utilisation de phénytoïne pendant la grossesse. Il est maintenant connu qu'il peut aussi apparaître avec la carbamazépine et l'acide valproïque (4).

Les suppléments d'acide folique pendant la grossesse aident à prévenir les malformations du tube neural. Chez les femmes ayant un enfant avec une telle malformation ou lorsqu'il y a des antécédents familiaux, une dose de 4mg/jour est recommandée. Il n'y a pas d'étude contrôlée en prophylaxie chez les femmes traitées par

carbamazépine ou par acide valproïque, mais l'acide folique a été recommandé. L'Académie Américaine de Neurologie a recommandé une dose de 3 à 4 mg par jour mais a déclaré que la dose optimale n'est pas encore établie. L'acide folique doit être pris trois mois avant la conception et il doit ensuite être continué pendant trois mois supplémentaires après la conception. Les femmes qui envisagent une grossesse ou, pour certains auteurs, toutes les femmes en âge d'être enceintes, traitées par carbamazépine ou acide valproïque devraient prendre 4 mg d'acide folique quotidiennement. Par contre, la dose quotidienne recommandée pour les femmes en âge de procréer qui ne prennent pas d'anticonvulsivants n'est que de 400 µg. Avant l'apport en acide folique, un dosage de la vitamine B12 doit être effectué pour diagnostiquer une anémie pernicieuse éventuelle qui pourrait être masquée (11,3).

VALPROATE

Le valproate de sodium est accepté comme traitement des troubles bipolaires et les études ont tendance à démontrer son efficacité particulièrement pour traiter les cycles rapides, les épisodes mixtes et la manie aiguë (20).

Une exposition au valproate de sodium durant le premier trimestre de grossesse est associée à un risque de malformation du tube neural de 5 à 9%. L'effet du médicament sur le développement du tube neural est lié à son utilisation entre le 17^e et le 30^e jour post-conception. Les défauts du tube neural chez les enfants exposés sont plus souvent des malformations lombo-sacrées (3). Lorsque le valproate est utilisé avant la vingtième semaine de gestation, une amniocentèse afin de détecter une augmentation des taux d'alphafoetoprotéine et une échographie de la colonne vertébrale du fœtus sont conseillées (14).

Pendant la grossesse, l'acide valproïque a aussi été associé à un retard de croissance intra-utérine, une dysplasie du squelette et une détresse fœtale (4).

Les complications néonatales associées à l'utilisation de valproate au moment de la délivrance incluent la décélération du rythme cardiaque et des symptômes de sevrage caractérisés par de l'irritabilité, de l'anxiété et des difficultés d'alimentation. On a également rapporté chez les nouveau-nés une toxicité hépatique, de l'hypoglycémie et des diminutions des taux de fibrinogène (3).

Le valproate se concentre dans le compartiment foetal et sa concentration est deux fois

plus élevée dans le sérum du cordon que dans le sérum de la mère. Un dosage unique dans la journée peut entraîner des pics élevés imprévus. Les taux de valproate sont affectés par la présence d'autres antiépileptiques qui augmentent l'activité des enzymes métaboliques. Pendant la grossesse, la glucuronidation est induite, menant à des taux sériques de valproate plus bas. Les patientes doivent être monitorées de près pour assurer l'efficacité thérapeutique (3). Le valproate de sodium est le seul antiépileptique pour lequel une relation entre la posologie et le risque de malformations a été démontrée, puisque ce risque semble exister lorsque la dose journalière utilisée dépasse 1000mg et que le taux sanguin dépasse 70mg/l (19).

Des auteurs recommandent de passer du valproate à un autre thymostabilisateur avant la conception. Mais lors de grossesses non planifiées, la découverte de celle-ci ne se fait qu'après la période critique d'exposition, donc trop tard pour bénéficier des avantages d'un changement de traitement (3).

CARBAMAZÉPINE

La carbamazépine a fait ses preuves dans le traitement de la manie aiguë, du trouble mixte et des cycles rapides (20).

Dans une étude prospective sur 35 femmes traitées par carbamazépine pendant le premier trimestre de grossesse (Jones *et al.*, 1989), on a trouvé chez les enfants arrivés à terme : 11% de malformations cranio-faciales, 26% d'hypoplasies des ongles et 20% de retards de développement. Dans la littérature, le taux de malformations du tube neural (spina bifida) est de 0,5 à 1% (3). Des retards de croissance (20) et des réductions de poids (de 250gr) (3) ont été associés à la prise de carbamazépine. Elle a également été associée à une toxicité hépatique transitoire et une hyperbilirubinémie directe chez les nouveau-nés. Dans les deux cas, le dysfonctionnement hépatique s'est résolu à l'arrêt de l'allaitement (3).

La carbamazépine peut entraîner des déficiences en vitamine K chez le fœtus. Or, un taux adéquat de vitamine K est important pour le développement normal de la face et des facteurs de coagulation. L'exposition à la carbamazépine pendant la grossesse pourrait donc augmenter le risque de malformation de la face et d'hémorragie. La plupart des experts recommandent l'administration orale de 20 mg par jour de vitamine K pendant le dernier mois de grossesse chez les

femmes traitées par carbamazépine. Les pédiatres devraient aussi administrer en intra-musculaire 1mg de vitamine K aux nouveau-nés de mères qui ont été traitées par carbamazépine (3). Etant donné l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, il est aussi nécessaire de prescrire de la vitamine D aux patientes en fin de grossesse et après l'accouchement (12).

Les femmes qui commenceraient un traitement par carbamazépine après la conception courent plus de risques d'effets secondaires graves (agranulocytose, défaillance hépatique, et syndrome de Stevens-Johnson) ; ces risques étant plus grands pendant les huit premières semaines de traitement (3).

Les taux sériques en carbamazépine chez le fœtus s'élèvent à 50 à 80% des taux maternels (3). Comme pour le valproate, un monitoring régulier est nécessaire à la fois pour rester dans la fenêtre thérapeutique et éviter une intoxication.

Beaucoup d'experts pensent que la carbamazépine ne devrait pas être utilisée pendant la grossesse sauf en l'absence totale d'alternative. Comme pour le valproate, une grossesse non planifiée peut ne pas être diagnostiquée avant la période la plus critique (3).

LAMOTRIGINE

La lamotrigine a récemment été approuvée pour le traitement prophylactique du trouble bipolaire avec une efficacité surtout sur les épisodes dépressifs et moins sur les épisodes maniaques, ce qui en fait un médicament parfois associé à un autre thymorégulateur.

En 1992, le *International Lamotrigine Pregnancy Registry* était initié pour étudier l'apparition de malformations majeures dans les grossesses exposées à la lamotrigine. Ces données concernent l'utilisation de la lamotrigine dans le traitement de l'épilepsie (21). Au 30 septembre 2001, 492 grossesses sous lamotrigine dans 26 pays ont été incluses dans le registre. Les données publiées par Tennis *et al.* suggèrent que la lamotrigine n'entraîne pas d'augmentation du risque fœtal lorsqu'elle est utilisée en monothérapie alors que son association au valproate entraînerait une augmentation notable du risque (19). L'association lamotrigine-carbamazépine est déconseillée à cause du risque de rash cutané. L'association lamotrigine-lithium n'a pas encore fait l'objet d'étude.

La clearance de la lamotrigine augmente significativement pendant la grossesse (22) et on a

observé une grande variabilité interindividuelle (23). Une surveillance attentive est donc nécessaire pendant la grossesse et le début du post-partum. La *clearance* après la délivrance revient rapidement au niveau préconception (17).

D'après les données actuelles concernant l'épilepsie, la lamotrigine est associée à un taux plus bas de malformations que les autres anticonvulsivants. On ne dispose pas de données équivalentes pour les femmes bipolaires (17).

ANTIPSYCHOTIQUES

Antipsychotiques de première génération

La plupart des études sur la chlorpromazine (Largactil), une phénothiazine prescrite à faible dose pour les vomissements gravidiques pendant les années 1950, ne montrent pas une augmentation du risque de malformations chez les enfants exposés. Il a été suggéré que l'utilisation d'halopéridol pendant la grossesse est associée à la malformation de membres, mais cela n'a pas été confirmé par de larges séries. Une méta-analyse d'Altshuler *et al.* étudie l'exposition pendant le premier trimestre de la grossesse à des neuroleptiques qui bloquent faiblement les récepteurs à la dopamine. Cette étude montre une augmentation du taux de malformations fœtales de 0,4% (17).

Pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse, le risque majeur encouru par le fœtus lors de la prise de neuroleptiques est lié à ses potentialités hypotensives. En effet, l'effet hypotenseur s'exerce aussi au niveau du placenta, avec un risque d'hypoperfusion placentaire et donc de souffrance hypoxique pour le fœtus (12).

Chez le nouveau-né, les complications généralement rapportées sont nombreuses : syndromes extrapyramidaux, sédation, anomalies du tonus musculaire, ictères, troubles cardio-respiratoires ou occlusions fonctionnelles. Ces complications nécessitent une surveillance spécialisée de l'enfant.

Les préparations dépôts (action longue ; 3 à 4 semaines) de neuroleptiques devraient être évitées pour limiter la persistance des possibles effets toxiques chez le nouveau-né (4).

Les antipsychotiques de première génération continuent d'être une option importante dans le traitement d'une manie aiguë pendant la grossesse. Ces agents doivent aussi être considérés dans le cas où la patiente décide d'interrompre sa médication et qu'elle présente une rechute ou

encore, si elle décide d'opter pour un traitement antimaniaque moins tératogène (17).

Antipsychotiques de seconde génération

Les antipsychotiques de seconde génération tels que olanzapine, rispéridone et quétiapine ont été approuvés dans le traitement de la manie aiguë par la FDA. L'olanzapine a aussi été approuvée pour le traitement prophylactique des troubles bipolaires et une combinaison avec la fluoxétine est à l'étude pour le traitement d'un épisode dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire. Cependant, les données sur l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse sont limitées. Aucun des antipsychotiques de seconde génération, approuvés dans le trouble bipolaire et utilisés dans la schizophrénie, n'a fait l'objet d'études contrôlées chez la femme enceinte. La prise de poids constitue un des effets secondaires des neuroleptiques et particulièrement ceux de seconde génération. Ils peuvent être également associés à des anomalies métaboliques comme une résistance à l'insuline ou une dyslipidémie. L'olanzapine, en particulier, pourrait être associée au diabète gestationnel et à la pré-éclampsie. Outre les effets tératogènes potentiels non encore identifiés, les femmes bipolaires traitées par un antipsychotique de seconde génération qui souhaitent une grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance pour la prise de poids, la glycémie et la pression sanguine (17).

Il y a peu d'études sur l'utilisation pendant la grossesse des anticholinergiques (correcteurs des effets extrapyramidaux ou « EPS »). Si des EPS apparaissent, certains considèrent qu'il est préférable de diminuer la dose ou changer pour un antipsychotique moins puissant (11).

Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont communément utilisées en complément contre l'anxiété, l'agitation et l'insomnie chez les patients bipolaires. Des études cliniques sur l'association entre l'exposition aux benzodiazépines et la fente palatine suggèrent un risque de 80% plus élevé que le risque de base dans la population générale (11/10 000 naissances contre 6/10 000 naissances). Aucune malformation liée à l'utilisation de lorazépam ou clonazépam n'a été rapportée (24). Des retards de croissance intra-utérine ont été rapportés avec l'utilisation du diazépam (25), mais pas avec le lorazépam ou le clonazépam (17).

La prise de benzodiazépines par la mère pendant la grossesse entraîne deux types de risques principaux. Le premier est celui du « syndrome du

bébé mou ». Il s'agit d'un surdosage chez le nouveau-né lorsque la mère a été traitée avec de fortes doses en fin de grossesse ou pendant le travail. On note dans ce cas une hypotonie musculaire, une hypothermie, une détresse respiratoire et des difficultés de succion qui généralement, régressent en quelques jours. L'autre risque est celui d'un syndrome de sevrage (12). Il apparaît plus fréquemment lors d'utilisation chronique de benzodiazépines pendant la grossesse (17). L'enfant présente alors une hyperexcitabilité, des trémulations, voire des crises convulsives (12). Les symptômes de sevrage peuvent apparaître rapidement après la délivrance et jusque trois semaines après la naissance. Ils peuvent durer plusieurs mois, en fonction du degré de dépendance et du profil pharmacologique de la benzodiazépine (4).

Notons que si l'utilisation des benzodiazépines est nécessaire, une molécule de courte demi-vie sans métabolites actifs (type oxazépam) en prises ponctuelles semble être le meilleur choix (1,g).

Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont souvent utilisés en association avec des stabilisateurs de l'humeur dans le trouble bipolaire. D'une façon générale, et même en dehors de la grossesse, la prudence s'impose lorsqu'on prescrit des antidépresseurs, surtout tricycliques, aux patientes bipolaires. Il existe une association entre l'utilisation d'antidépresseurs et le développement de cycles rapides et d'états mixtes. Les patientes qui ont besoin d'un traitement antidépresseur devraient recevoir la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible (26).

Certains tricycliques pourraient être assez sûrs pour le fœtus. Cependant il y a des problèmes documentés. Par exemple, l'imipramine est classifiée D par la FDA et devrait être évitée. Jusqu'ici, les SSRI semblent assez sûrs mais les études disponibles sont plus nombreuses pour les molécules les plus anciennes. L'innocuité de la fluoxétine et de la sertraline est mieux documentée. Il faut savoir que tous les SSRI, à l'exception de la sertraline, peuvent augmenter le risque d'hyperprolactinémie. Il vaut mieux éviter les IMAO qui ont été rendus responsables de malformations congénitales (6).

ELECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE (ECT)

Les indications de l'ECT durant la grossesse sont généralement des indications d'urgence où il y a mise en jeu du pronostic vital ou des situations où l'utilisation de médicament est hasardeuse.

Le plus souvent, il s'agit de tableaux d'agitation, de catatonie, de risques auto-agressifs ou hétéro-agressifs envers le fœtus. L'inefficacité des thérapeutiques médicamenteuses est également une indication de seconde intention des ECT (12).

Le danger principal lié à l'utilisation de l'ECT pendant la grossesse est l'anoxie du bébé. Les auteurs préconisent une hyperventilation de la patiente en pré-critique et une intubation endotrachéale (12). Un monitoring fœtal est également nécessaire pendant le traitement (11). Des arythmies fœtales passagères ont été rapportées (20). Le risque d'avortement ou de menace d'accouchement prématuré est faible. En effet, l'utérus ne présente pas de contractions pendant la crise convulsive et la curarisation permet une relaxation des muscles de la sangle abdominale (12). Dans certains cas, on a observé de légers saignements vaginaux, des douleurs abdominales et des contractions utérines spontanément résolutive (20). L'ECT n'a été associée ni à un retard de croissance intra-utérine ni à une toxicité néonatale (17). La tératogénicité morphologique des ECT a été étudiée par Impastato *et al.* en 1964. Ces auteurs ne mettent en évidence aucune différence significative entre les enfants de mères traitées par ECT et ceux du groupe témoin (12). La tératogénicité comportementale a été étudiée par Forssman (1955) et par Impastato *et al.* (1964), ils conclurent que les enfants de mères ayant subi des sismothérapies ne différaient pas des autres (12).

Psychothérapies et interventions psychosociales

En 1995, Scott a décrit trois raisons pour lesquelles les aspects des traitements psychosociaux des troubles bipolaires auraient été négligés. Premièrement, les modèles étiologiques biologiques ont été dominants dans la recherche et la littérature. Deuxièmement, des médecins pensent que les patients sont en rémission complète entre les épisodes. Finalement, des psychanalystes considèrent que les personnes avec un trouble bipolaire sont mal adaptées pour une thérapie psychologique. Néanmoins, Patelis-Siotis (2001) et Scott (2001) ont la conviction qu'il y a une grande place pour des approches bio-psychosociales ou comportementales dans le traitement du trouble bipolaire (15).

L'évaluation des psychothérapies pendant la grossesse et le post-partum, à l'instar des autres périodes de la vie, reste rare. Le travail de Bydlowski (1991) laisse penser que la période de la grossesse serait un moment privilégié pour un abord plus facile de certains conflits chez

les femmes par une méthode psychanalytique. Les résultats des travaux de Cooper (1993) et de Milgrom *et al.* (2000) suggèrent que les thérapies cognitivo-comportementales ou interpersonnelles seraient également très efficaces, notamment dans le traitement des dépressions postnatales (12).

Quoi qu'il en soit, il est aujourd'hui évident qu'une collaboration entre le médecin généraliste, qui connaît souvent l'ensemble de la famille, le psychiatre, le gynécologue et même le pédiatre est essentielle. Elle permet d'accompagner la famille dans ce projet à long terme qu'est la grossesse.

Le rôle plus spécifique du psychiatre est, outre la gestion du traitement psychotrope, de favoriser une alliance thérapeutique, améliorer la compliance, aider la patiente et son entourage à identifier les signes précoces de rechute et les soutenir si des facteurs de stress supplémentaires apparaissent. Lorsqu'une rechute survient, la bonne qualité de la relation thérapeutique et du réseau de soutien sont des facteurs de meilleur pronostic. Il semble également que la présence d'un conjoint informé et soutenant soit d'une grande importance.

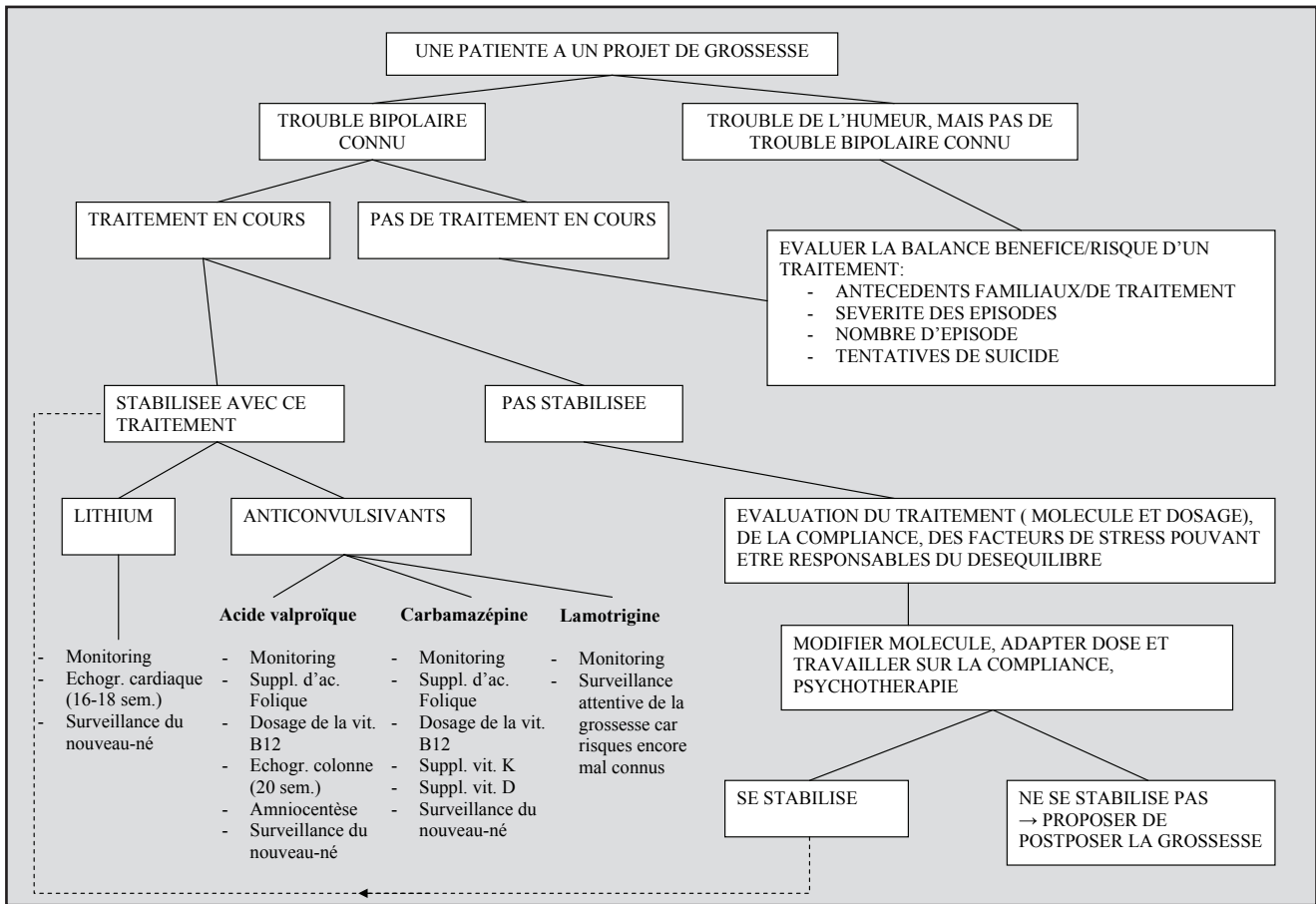
Tous ces éléments soutiennent la prise en charge médicamenteuse et s'ils ne permettent pas de se passer totalement d'un traitement psychotrope, ils peuvent éventuellement permettre de choisir des options thérapeutiques plus légères en modifiant la balance risques/bénéfices.

CONSEILS PRATIQUES

1. Recueillir les informations utiles sur les antécédents, les personnes ressources et la situation sociale de la patiente.

2. Mettre en place une collaboration entre les différents partenaires qui s'occupent de la patiente (médecin généraliste, psychiatre, gynécologue et pédiatre).
3. Informer la patiente et l'entourage de l'influence de la grossesse sur l'évolution du trouble bipolaire, des risques liés à la prise d'un traitement ou à son interruption et des implications pour le fœtus du traitement qui aura été choisi.
4. Mettre en place une relation thérapeutique, travailler sur la compliance, aider à détecter les signes précoces de rechute.
5. Equilibrer le traitement avant la grossesse et favoriser la monothérapie.
6. Utiliser la dose minimale efficace ayant fait ses preuves chez la patiente.
7. Suivre les concentrations plasmatiques du lithium et des anticonvulsivants pendant la grossesse et diminuer la posologie quelques jours avant le terme.
8. Se souvenir que l'arrêt brutal d'une médication prophylactique augmente notablement le risque de rechutes.
9. Pour le lithium et les anticonvulsivants, augmenter le nombre de prises ou utiliser les formes retardes ; pour les neuroleptiques, éviter les formes dépôts ; pour les benzodiazépines, préférer les molécules avec une courte demi-vie.
10. Poursuivre la prise en charge pendant le post-partum et réintroduire le traitement si celui-ci a été interrompu.

TABLEAU II :
PROPOSITION D'ARBRE DÉCISIONNEL



CONCLUSION

La prise en charge de la grossesse d'une patiente bipolaire reste un challenge pour les médecins. Il est nécessaire de considérer chaque situation individuellement et dans sa globalité. Il est utile d'évaluer les risques relatifs à la poursuite, à la modification ou à l'arrêt d'une médication. Parmi les éléments qui entrent dans cette évaluation, il y a 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 décisions doivent idéalement être réalisées avec la collaboration de la patiente et de sa famille et dans un contexte de réflexion pluridisciplinaire.

De futures recherches et découvertes en pharmacologie apporteront peut-être des solutions nouvelles, simplifiant ainsi le dilemme actuel.



RÉFÉRENCES

1. Dodd S, Berk M : The pharmacology of bipolar disorder during pregnancy and breastfeeding. *Expert Opin Drug Saf.* 2004 ; **3**(3): 221-229.
2. Dell DL, O'Brien B W : Suicide in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003; **102**:1306-1309.
3. 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.
4. 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.
5. Burt VK, Rasgon N : Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord.* 2004; **1**(6): 2-13.
6. Goodnick PJ, Chaudry T, Artadi J, Arcey S : Women's issues in mood disorders. *Exp Opin Pharmacother.* 2000 ; **1**(5): 903-916.
7. Grof P, Robbins W, Alda M, Berghoefer A, Vojtechovsky M, Nilsson A et al. :Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2000 ; **61**: 31-39.
8. Viguera A C, Nonacs R, Cohen L S, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ : Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry.* 2000 ;**157** (2): 179-184.
9. Freeman MP, Wosnitzer Smith K, Freeman SA, McElroy S L, Kmetz G F, Wright R et al. : The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry.* 2002 ;**63**: 284-287.

10. Jallade S : Pour une prise en charge globale des troubles bipolaires : les recommandations américaines actuelles. *Synapse*. 2003; **195**: 35-39.
11. Taylor D, McConnell D, McConnell H, Kerwin R. Pregnancy and lactation. In : *The Maudsley : Prescribing guidelines*, 106-115, Martin Dunitz, 2001.
12. Sutter-Dallay L, Dallay D : Troubles psychiatriques et période périnatale. *Syngof*. 2003 ; **55**.
13. Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud S Z : The effects of lithium, valproic acid, and carbamazepine during pregnancy and lactation. *Clinical Toxicology*. 2001; **39(4)**: 381-392.
14. Dierick M, Ansseau M, D'haenen H, Peuskens J, Linkowski P. *Manuel de psychopharmacothérapie*. BCNBP, Academia Press, Gent, 2003, 387pp.
15. McCandless F, Sladen C : Sexual health and women with bipolar disorder. *Journal of Advanced Nursing*. 2003; **44(1)**: 42-48.
16. Dierick M, Ansseau M, D'haenen H, Peuskens J, De Buck R. *Manuel de psychopharmacothérapie*. BCNBP, Academia Press, Gent, 1999, 364pp.
17. McElroy SL : Bipolar disorders : special diagnostic and treatment considerations in women. *CNS Spectr*. 2004 ; **9 (Suppl 7)**: 5-18.
18. Harrison TR. *Principes de médecine interne*. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 1993.
19. Semah F, Isnard V, Lamy C : Epilepsie et grossesse : Quels risques ? Quel traitement ? *Neurologies*. 2003 ; **6** :123-129.
20. Leblanc J, Curras P : Les traitements pharmacologiques du trouble bipolaire. *Le clinician*. 2001 ; **16(11)**: 169-184.
21. Tennis P, Eldridge RR and the International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee : Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia*. 2002; **43(10)** :1161-1167.
22. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan S T, Rummel R : Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology*. 2002 ;**59** :251-255.
23. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JK, Henry TR : The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*. 2004 ; **62** :292-295.
24. 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.
25. Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, Conradi N : Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero (lettre). *Lancet*. 1987; **1** :108-109.
26. Résumé des directives relatives au traitement des troubles bipolaires - avril 2002 – NeuroPsy Annales 2004.