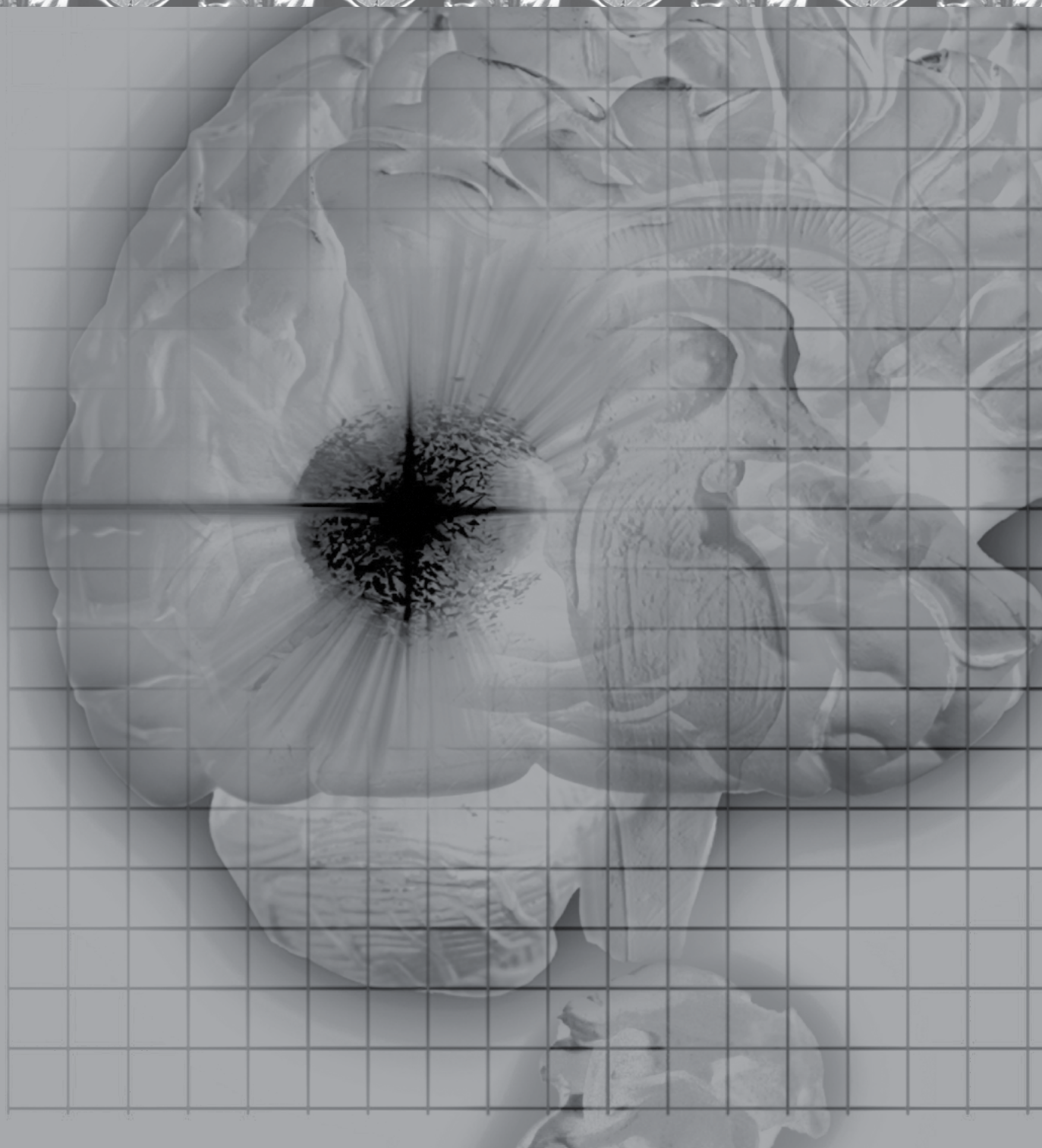
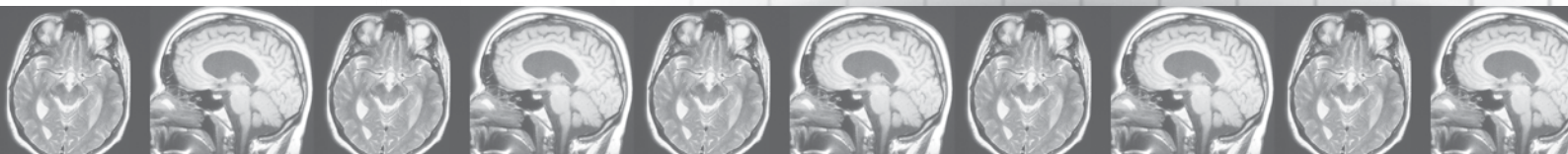


# Grossesse et psychose (schizophrénique)

C. Mertens, T. Dreesen, F. Janssen, B. Sabbe, F. Vandendriessche, K. Catthoor,  
G. Steegen, F. Matthys, C. Matton, M. Wampers





## Table des matières

1.	Introduction	4
2.	Risques associés à une grossesse chez les patientes souffrant de psychose schizophrénique	4
3.	Prise en charge préconceptionnelle	5
4.	Antipsychotiques et grossesse	6
4.1.	Malformations congénitales	6
4.1.1.	Antipsychotiques de première génération	6
4.1.2.	Antipsychotiques de deuxième génération	6
4.1.3.	<i>Données de registres</i> (antipsychotiques typiques et atypiques confondus)	6
4.1.4.	En résumé	6
4.2.	Complications obstétricales	7
4.3.	Recommandations pour l'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse	8
5.	Antidépresseurs et grossesse	9
5.1.	Malformations congénitales	9
5.2.	Complications obstétricales	12
5.3.	En résumé	12
6.	Lithium	12
7.	Antiépileptiques	12
8.	Benzodiazépines	13
9.	Électroconvulsivothérapie (ECT)	13
10.	Prise en charge pendant la grossesse	13
11.	Conclusion	14

## 1. Introduction

Les études systématiques portant sur la grossesse dans le contexte d'une psychose schizophrénique sont relativement rares. La plupart des données au sujet des grossesses dans le contexte d'une psychose schizophrénique sont basées sur des études de cas ou de très petites études, souvent rétrospectives. Dès lors, il est difficile de formuler des conclusions solides et des recommandations bien étayées, sur la base des données actuellement disponibles. Néanmoins, dans la littérature consacrée à la grossesse et à la psychose, on trouve énormément de conseils, mais généralement sans mention des preuves scientifiques sur lesquelles ces conseils sont éventuellement basés. Cela soulève des questions quant à la valeur scientifique de ces recommandations et concernant la mesure dans laquelle elles dépassent le simple niveau du 'bon sens'.

Pourtant, nous avons besoin de connaissances bien fondées au sujet des grossesses chez les femmes souffrant de psychose schizophrénique, étant donné que les grossesses sont de plus en plus fréquentes chez ces patientes bien que le taux de fertilité des patientes souffrant de psychose schizophrénique est 2 à 2,5 fois plus faible que dans la population générale (1, 2). Ainsi, l'étude de Vigod e.a. (3) a révélé que le taux de fertilité<sup>1</sup> des femmes souffrant de psychose schizophrénique entre 1996-2009 atteignait en moyenne 14,2 (intervalle de confiance à 95%: 13,9 – 14,4), contre 39,0 (intervalle de confiance à 95%: 38,5 – 39,0) dans la population générale [rate ratio: 0,36 (intervalle de confiance à 95%: 0,35 – 0,38)].

Une étude récente (3, 4) suggère toutefois que le taux de fertilité des femmes souffrant de psychose schizophrénique augmente petit à petit. C'est ainsi que l'étude de Vigod et al. (3) a indiqué qu'entre 2007 et 2009, le taux de fertilité des femmes souffrant de psychose schizophrénique était 1,16 fois plus élevé qu'au cours de la période 1996-1998. Le taux de fertilité a donc effectivement augmenté chez les femmes souffrant de psychose schizophrénique. Cette augmentation est vraisemblablement notamment la conséquence de l'utilisation d'antipsychotiques qui entraînent moins d'hyperprolactinémie persistante, de l'utilisation de posologies plus faibles, de sorte qu'il y a moins de troubles fonctionnels sexuels, et de la socialisation des soins, qui fait que les patient(e)s peuvent de plus en plus souvent vivre en dehors d'une institution de soins et avoir des relations

(sexuelles) (3, 5). Étant donné cette évolution, les soignants doivent oser aborder des sujets tels que l'intimité, la sexualité, les infections sexuellement transmissibles, la grossesse et la contraception avec toutes les femmes souffrant de psychose schizophrénique, en âge de procréer.

Si l'on veut préparer des patientes souffrant d'une affection psychiatrique grave telle que la psychose schizophrénique à une grossesse normale et à la maternité, il faut aller au-delà d'un traitement psychiatrique standard. En effet, une grossesse chez une patiente schizophrène entraîne bien plus d'inquiétudes chez la patiente et son entourage, comparativement aux femmes ne souffrant pas d'affections psychiatriques. Ces patientes ont souvent peur de l'accouchement, et doutent de leurs capacités parentales (6). Ce groupe vulnérable mérite dès lors une attention et des soins particuliers. Dans l'article qui va suivre, nous tenterons de donner un aperçu des connaissances actuelles et des points importants en cas de grossesse dans le contexte d'une psychose schizophrénique.

## 2. Risques associés à une grossesse chez les patientes souffrant de psychose schizophrénique

Le risque de complications obstétricales est plus élevé chez les femmes enceintes souffrant de psychose schizophrénique. La pré-éclampsie, un retard de croissance du fœtus, la prématurité, un faible poids de naissance, un score d'Apgar bas, des malformations congénitales, les mort-nés, le décès néonatal et la mort subite du nourrisson sont plus fréquents lors des grossesses chez les femmes souffrant de psychose schizophrénique. Pourtant, ces complications gestationnelles ne sont pas une conséquence directe de la psychose schizophrénique, mais elles sont liées au style de vie des patientes et aux difficultés d'accès aux soins médicaux.

Bon nombre de facteurs de risque pour la survenue de ces problèmes sont en effet relativement plus fréquents dans la population schizophrène. Comme exemples, citons le tabagisme, la consommation d'alcool, les violences domestiques, les problèmes financiers, l'obésité, le diabète, les mauvaises habitudes alimentaires et une nette diminution de l'accès aux soins prénataux.

Le tabagisme pendant la grossesse est l'une des principales causes de morbi-mortalité, pourtant évitables (7). Le fait de fumer une cigarette produit quelque 4.000 substances

chimiques dont une partie sont des cancérigènes connus. La demi-vie de la nicotine est de 1 à 2 heures, et elle parvient facilement – via le placenta – dans la circulation du fœtus, chez qui la concentration est en moyenne 15% plus élevée que chez la mère (8). Le tabagisme implique des risques, tant maternels que fœtaux. Les risques pour la mère englobent e.a. infertilité, grossesse extra-utérine, rupture prématurée des membranes, placenta prævia, mort-né et avortement spontané (9, 10). Les risques pour le fœtus consistent e.a. en pré-éclampsie, prématurité, faible poids de naissance, anomalies à la naissance, telles que fente palatine, et mort subite du nourrisson. La prématurité est en outre un facteur de risque pour des problèmes supplémentaires du développement, tels que troubles de l'apprentissage et paralysie cérébrale. Bien que la prévalence du tabagisme diminue de manière globale chez les femmes ces deux dernières décennies, le tabagisme des jeunes femmes enceintes a significativement augmenté (11, 12). De manière générale, les personnes souffrant d'une affection psychiatrique ont plus de probabilités de fumer (13). Une récente étude de Taylor et al. (14) a indiqué que 51% des patientes souffrant de psychose schizophrénique examinées fumaient pendant la grossesse. Selon les chiffres de l'Agence Soins et Santé, 10% des femmes ont fumé pendant leur grossesse, en 2013. Non seulement les patientes souffrant de psychose schizophrénique fument plus souvent, mais elles consomment également davantage de drogues et d'alcool que leurs homologues dans la population générale.

Tout comme le tabagisme, la consommation d'alcool pendant la grossesse implique plusieurs risques pour le fœtus. La consommation d'alcool pendant la grossesse est un facteur de risque pour le syndrome d'alcoolisme fœtal et d'autres issues négatives de la grossesse, telles que prématurité, faible poids de naissance, lésions cérébrales, problèmes auditifs, problèmes visuels, etc. (15). Les résultats de l'étude de Nykjaer et al. (16) indiquent que les effets négatifs de la consommation prénatale d'alcool se manifestent déjà lors d'une consommation limitée. Au Royaume-Uni, le département de santé publique recommande aux femmes enceintes et aux femmes qui désirent une grossesse de s'abstenir totalement d'alcool et certainement de ne pas consommer plus de 1-2 unités d'alcool, 1 à 2 fois par semaine. Nykjaer e.a. (16) ont constaté que la consommation d'alcool était plus élevée que celle préconisée dans les recommandations, chez près

de 2/3 des femmes désirant une grossesse et près de la moitié des femmes enceintes au premier trimestre de leur grossesse. Par rapport aux femmes qui n'ont pas bu d'alcool pendant le premier trimestre de leur grossesse, l'odds ratio pour la prématurité atteignait 4,6 (intervalle de confiance (IC) à 95%: 1,4 – 14,7) chez les femmes qui avaient consommé moins de 2 unités d'alcool par semaine et 3,5 (IC 95%: 1,1 – 11,2) chez les femmes qui avaient consommé plus de 2 unités d'alcool par semaine. En outre, on a observé une forte relation entre la consommation d'alcool avant la grossesse et le percentile de naissance. Comparativement aux bébés des non-buveuses, les enfants des femmes qui avaient consommé plus de 2 unités d'alcool par semaine avaient un percentile de naissance significativement plus faible. Nykjaer et al. concluent dès lors que le premier trimestre de la grossesse est la période au cours de laquelle la consommation d'alcool peut avoir le plus de conséquences négatives, même si elle est très limitée. Il est donc préférable que les femmes s'abstiennent d'alcool, tant pendant la grossesse que lors de sa planification. Ceci concorde avec la recommandation du *National Institute for health and Care excellence* (NICE) qui préconise d'éviter la consommation d'alcool lors du premier trimestre de la grossesse (NICE, 2010, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg100>). Pour le développement du cerveau, la période entre la 8<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse est critique. Il est dès lors préférable d'éviter toute consommation d'alcool lors de cette période, assurément chez les femmes souffrant de psychose schizophrénique chez qui les risques liés à la consommation d'alcool s'ajoutent à la prédisposition génétique.

Le cannabis est la drogue illégale la plus consommée, mais il existe peu de consensus dans la littérature au sujet des conséquences de la consommation prénatale de cannabis pour le fœtus. Dans certaines études, la consommation de cannabis pendant la grossesse est associée à un risque accru de troubles de croissance chez le fœtus, à des problèmes de développement dans l'enfance et à une plus grande sensibilité vis-à-vis de l'usage ultérieur de drogues, tandis que d'autres études n'ont pas trouvé de preuves d'une telle relation (17–19).

Le nombre de grossesses non planifiées n'est pas plus élevé chez les patientes souffrant de psychose schizophrénique que chez les femmes en bonne santé. Dans les deux groupes, environ la moitié des grossesses ne sont pas planifiées (20, 21). De manière générale, une grossesse non planifiée augmente le risque que le fœtus soit exposé involontairement à des doses élevées de nicotine, à de l'alcool, à des drogues et/ou des médicaments au cours du premier trimestre. Bien que le nombre de grossesses non planifiées chez les patientes souffrant de psychose schizophrénique ne soit pas plus élevé que chez les femmes en bonne santé, il est établi qu'une grossesse non planifiée sera moins rapidement diagnostiquée chez les patientes souffrant de psychose schizophrénique, ou que la patiente réalisera plus tardivement qu'elle est enceinte, de sorte que le risque que le fœtus soit exposé à des substances nocives augmente. À cet égard, certains auteurs recommandent de pratiquer un test de grossesse chez toutes les femmes en âge de procréer, admises en hôpital psychiatrique (22). Le fait qu'une grossesse non planifiée soit peut-être découverte plus tardivement chez les patientes souffrant de psychose schizophrénique est analogue au fait que les affections somatiques sont également diagnostiquées plus tardivement chez les patientes souffrant de psychose schizophrénique (23, 24).

### 3. Prise en charge préconceptionnelle

Les risques et les problèmes décrits jusqu'à présent impliquent que les femmes souffrant de psychose schizophrénique qui désirent une grossesse ont besoin de soutien et d'informations dans différents domaines qui ne font souvent pas partie des programmes de réhabilitation, même lorsque ceux-ci sont très vastes.

La prise en charge préconceptionnelle doit e.a. aborder des sujets tels que les moyens financiers, la sécurité de l'habitat, l'arrêt du tabac, l'usage de drogues, les violences conjugales et l'accès aux soins de santé primaires. Le réseau social de la femme doit également être évalué, car il détermine de manière importante dans quelle mesure la femme est apte à prendre soin d'un enfant (25).

La promotion de la santé implique e.a. l'acquisition de bonnes habitudes alimentaires et la pratique d'exercice physique, en plus de l'arrêt du tabac et de l'accompagnement à l'arrêt de toutes les autres formes d'assuétudes. L'adoption d'habitudes alimentaires saines est un autre point important.

L'obésité est en effet un problème important dans la population schizophrène, et ce non seulement à cause des médicaments, mais aussi d'un style de vie relativement sédentaire et d'un manque d'énergie. Le problème est encore renforcé par la consommation fréquente de fastfood, liée à la pauvreté, et par un manque de motivation et d'aptitudes à préparer des aliments sains. De ce fait, le risque d'éclampsie et de diabète gestationnel augmente.

La période précédant la conception est également le moment idéal pour accorder une certaine attention à des éléments qui seront essentiels au cours de la période postnatale. Des sujets tels que le lieu de couchage du bébé, l'organisation/le planning du ménage, l'adaptation du sommeil, les aptitudes pédagogiques ainsi que le stress et l'impact de toute grossesse et de tout accouchement doivent être abordés. Il faut également déjà discuter du fait que l'allaitement n'est pas recommandé en cas d'utilisation d'antipsychotiques.

Si l'équipe médicale estime que la maladie de la patiente est telle qu'elle compromet les capacités de maternité, tant pour la patiente que pour l'enfant à naître, ceci doit être communiqué tant à la patiente qu'à son conjoint et à sa famille.

Les implications génétiques et socio-économiques de la parentalité sont des sujets importants, et un conseil génétique peut être indiqué. Les patientes doivent également recevoir de l'aide pour comprendre la littérature au sujet du développement et de la santé des enfants de mères schizophrènes (25, 26). Il est également nécessaire de leur donner davantage d'informations au sujet du développement des enfants. Par ailleurs, il faut aborder l'impact potentiel de la grossesse et de la maternité sur les problèmes psychiques, notamment le risque de rechute. Il faut également tenir compte de l'influence d'une affection psychique et de son traitement sur la femme enceinte, le fœtus, le bébé et la parentalité.

Toutes les recommandations formulées jusqu'à présent ne s'appliquent pas uniquement aux patientes souffrant de psychose schizophrénique, mais également à toute femme souffrant d'une affection psychiatrique sévère, qui envisage une grossesse.

Si la femme choisit d'essayer de tomber enceinte, elle doit commencer à prendre de l'acide folique, le but étant que le taux d'acide folique soit égal à 906nmol/l en début de grossesse (27). Le NICE

recommande aux femmes souffrant de psychose schizophrénique, qui désirent être enceintes, de prendre quotidiennement 4mg d'acide folique, à partir du moment où elles envisagent de tomber enceintes, jusqu'à 3 mois de grossesse. La prise d'acide folique peut ensuite être poursuivie, mais ce n'est pas impératif.

Chez les femmes souffrant de psychose schizophrénique, une grossesse peut se faire attendre en raison de l'hyperprolactinémie qui peut être due à l'utilisation d'antipsychotiques (28). Des données de la littérature indiquent que le remplacement de l'antipsychotique utilisé par de l'aripiprazole ou l'ajout d'aripiprazole au traitement existant peut réduire l'hyperprolactinémie (29–32). Dans les recommandations NICE les plus récentes, il est conseillé de doser régulièrement le taux de prolactine chez les femmes traitées par des antipsychotiques pouvant augmenter la prolactinémie et, en cas d'élévation de la prolactine, d'envisager de passer à un antipsychotique dénué d'effet sur la prolactine (NICE, 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-recommendations>).

#### 4. Antipsychotiques et grossesse

Les risques potentiels inhérents à l'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse ne concernent pas seulement les femmes souffrant de psychose schizophrénique. En effet, les antipsychotiques, et surtout les antipsychotiques de deuxième génération, ne sont plus utilisés exclusivement pour le traitement d'affections psychotiques, comme la psychose schizophrénique, et sont de plus en plus souvent prescrits *off-label* pour le traitement de troubles thymiques ou anxieux, d'insomnies et d'affections liées à des traumatismes, e.a. (33). Depuis le début de ce siècle, cela a conduit à une forte augmentation de l'utilisation d'antipsychotiques (atypiques) (34, 35). L'utilisation plus largement répandue d'antipsychotiques implique que les cliniciens qui soignent des femmes en âge de procréer doivent être suffisamment informés des risques liés à ces produits pendant la grossesse. Cela est d'autant plus pertinent quand on voit le nombre élevé de grossesses non planifiées, non seulement chez les patientes souffrant de psychose schizophrénique, mais aussi dans la population générale (20, 21, 36).

L'évaluation des effets des antipsychotiques pendant la grossesse n'est cependant pas simple. En raison de considérations éthiques, il est impossible d'étudier ce sujet à l'aide d'études randomisées, contrôlées par placebo (37). Les données actuellement disponibles proviennent dès lors essentiellement

d'études de cas et de plus vastes rapports non contrôlés basés sur des données prospectives et rétrospectives (38, 39). Les études disponibles ne contrôlent généralement pas l'âge de la patiente, les doses, la polymédication, l'usage de drogues, etc. (53).

##### 4.1. Malformations congénitales

Pour pouvoir détecter des différences entre les antipsychotiques, en ce qui concerne le risque de malformations congénitales, au moins 500 grossesses sont nécessaires par produit, et ce chiffre est encore plus élevé si l'on souhaite un contrôle au sujet d'autres variables (40). Pour le moment, ni les antipsychotiques typiques ni les atypiques n'ont été étudiés adéquatement sur ce plan.

Tous les antipsychotiques traversent le placenta (109) et peuvent donc, du moins théoriquement, entraîner une dysgénésie structurelle et fonctionnelle des organes et du squelette fœtaux, lorsque les médicaments sont administrés au premier trimestre de la grossesse. De manière générale, on admet que la fréquence de base de survenue de malformations congénitales atteint 1% à 3% dans la population générale. Pour pouvoir conclure que l'utilisation d'un antipsychotique donné pendant la grossesse entraîne des malformations congénitales, le pourcentage de malformations observées doit être significativement plus élevé que ce niveau de base (33).

##### 4.1.1. Antipsychotiques de première génération

La plupart des antipsychotiques de première génération sont commercialisés depuis environ 40 ans et, sur la base d'une étude approfondie de la littérature, Einarson et Boskovic (41) concluent qu'il ne semble pas exister de risques tératogènes liés à l'utilisation d'antipsychotiques typiques pendant la grossesse. Les auteurs soulignent toutefois les limitations méthodologiques des études disponibles et le manque de vastes études prospectives bien conçues, ce qui fait qu'il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives.

Le **tableau 1** donne un aperçu des informations actuellement disponibles au sujet de la survenue de malformations congénitales chez le fœtus, après une exposition à des antipsychotiques pendant la grossesse. Les données proviennent d'un article de Källén e.a. (42) qui se sont à leur tour basés sur une revue de Gentile (39) en ne tenant compte que des études ayant inclus au moins 5 enfants et lors desquelles les antipsychotiques avaient été pris au moins pendant le premier trimestre de la grossesse.

##### 4.1.2. Antipsychotiques de deuxième génération

Einarson et Boskovic (41) ont également étudié les effets tératogènes des antipsychotiques de deuxième génération (clozapine, rispéridone, olanzapine, quétiapine et ziprasidone) et n'ont pas trouvé non plus d'éléments prouvant l'existence d'un lien entre la survenue de certaines malformations congénitales et l'utilisation d'antipsychotiques atypiques pendant la grossesse.

Le résumé que Källén et al. (42) ont effectué, sur la base de la revue de Gentile (39) pour les données disponibles au sujet des antipsychotiques atypiques, figure au tableau 2. Le **tableau 2** ne reprend pas de données relatives à l'aripiprazole, au sertindole et à la ziprasidone, étant donné qu'on ne dispose pas d'études au sujet de ces produits dans lesquelles 5 grossesses au moins sont concernées.

Dans une revue systématique encore plus récente d'Ennis et Damkier (43), qui est basée sur de plus grands nombres de cas, la fréquence de malformations congénitales a été rapportée pour l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et l'aripiprazole (**tableau 3**). Aucune augmentation de l'incidence des malformations congénitales n'est apparue pour les quatre antipsychotiques étudiés, comparativement à l'incidence dans la population générale.

##### 4.1.3. Données de registres (antipsychotiques typiques et atypiques confondus)

Sur la base des données issues du *Medical Birth Register* suédois, Reis et Källén (44) ont constaté que l'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse augmente légèrement, mais significativement, le risque de malformations graves [OR = 1,52, intervalle de confiance (IC) à 95%: 1,05 – 2,19]. Ces effets n'étaient pas spécifiques à certains antipsychotiques. Une étude comparable de Källén e. a. (42) a donné des résultats similaires: l'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse était associée à une augmentation limitée, mais significative, de la survenue de malformations assez graves (OR = 1,48, IC 95%: 1,13 – 1,92). Dans ces études également, le nombre d'observations par antipsychotique est plutôt limité, et le critère de 500 observations par produit n'est assurément pas atteint.

##### 4.1.4. En résumé

Les auteurs d'articles de synthèse concluent que la qualité des données est pour le moment insuffisante pour pouvoir

**Tableau 1: Nombre de malformations congénitales en cas d'utilisation d'antipsychotiques de première génération pendant la grossesse (d'après Kallen et al, 2013).**

Antipsychotique	Nombre de grossesses exposées	Malformations congénitales	%
Chlorpromazine	260	4	1,5%
Chlorprothixène	5	0	0%
Flupentixol	98	3	3,1%
Fluphénazine	261	6	2,3%
Halopéridol	403	10	2,5%
Lévomépromazine	50	2	4%
Penfluridol	27	1	3,7%
Perphénazine	90	2	2,2%
Pimozide	5	0	0%
Prochlorpromazine	300	14	4,7%
Prométhazine	163	7	4,2%
Thiéthylpérazine	33	1	3%
Thioridazine	56	1	1,8%
Trifluopérazine	539	8	1,5%
Zuclopenthixol	75	9	12%

**Tableau 2: Fréquence de malformations congénitales avec les antipsychotiques atypiques, d'après Källén et al. (42).**

Antipsychotique	Nombre de grossesses exposées	Malformations congénitales	%
Clozapine	202	20	9,9%
Olanzapine	463	26	5,6%
Quétiapine	214	8	3,7%
Risperidone	313	14	4,5%

**Tableau 3: Fréquence de malformations congénitales lors de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques [d'après Ennis et Damkier (43)].**

Antipsychotique	Nombre de grossesses exposées	Malformations congénitales	%	Risque relatif (intervalle de confiance à 95%)
Aripiprazole	100	5	5	1,4 (0,5 – 3,11)
Olanzapine	1090	38	3,5	1,0 (0,7 – 1,4)
Quétiapine	443	16	3,6	1,0 (0,6 – 1,7)
Risperidone	432	22	5,1	1,5 (0,9 – 2,2)

formuler une conclusion claire au sujet de la relation possible entre l'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse et la survenue de malformations congénitales chez l'enfant (33, 39).

#### 4.2. Complications obstétricales

Des données suggèrent que les femmes souffrant d'une affection psychiatrique courent un risque accru de complications obstétricales, indépendamment de la prise éventuelle d'antipsychotiques pendant la grossesse. C'est ainsi que Bennedsen et al. (45) ont observé que les femmes souffrant de psychose schizophrénique (N = 1.537)

étaient exposées à un risque accru d'accouchement prématuré (RR = 1,46, IC 95%: 1,19 – 1,79), de mettre au monde un enfant ayant un faible poids de naissance (RR = 1,57, IC 95%: 1,36 – 1,82) et d'avoir un fœtus petit pour l'âge gestationnel (RR = 1,34, IC 95%: 1,17 – 1,53). En outre, les hémorragies *ante partum* (OR = 1,65, IC 95%: 1,02 – 2,69) et une rupture du placenta (OR = 2,75, IC 95%: 1,32 – 5,74) étaient également plus fréquentes chez les femmes enceintes souffrant de psychose schizophrénique (46).

Dans une vaste étude de Reis et Källén (44), basée sur les données d'un registre

suédois, couvrant la période 1995-2005, la prise d'antipsychotiques pendant la grossesse s'est avérée associée à un risque accru de prématurité (OR = 1,73, IC 95%: 1,31 – 2,29), de faible poids de naissance (OR = 1,67, IC 95%: 1,21 – 2,29), de diabète gestationnel (OR = 1,78, IC 95%: 1,04 – 3,01) et de césarienne (OR = 1,43, IC 95%: 1,17 – 1,74). Une étude comparable, ultérieure, de Kallen e.a. (42), basée sur les données du *Medical Birth Register* suédois couvrant la période 1995-2011 n'a pas retrouvé ce risque accru de prématurité, de diabète gestationnel et de faible poids de naissance lors de l'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse. Dans cette étude, l'utilisation d'antipsychotiques était toutefois associée à un risque accru d'avoir un fœtus trop petit (OR = 1,72, IC 95%: 1,13 – 2,95) ou trop grand pour l'âge gestationnel (OR = 2,03, IC 95%: 1,39 – 2,95) et un risque accru d'induction de l'accouchement (OR = 1,72, IC 95%: 1,39 – 2,14). Les résultats de cette étude sont basés sur les données des naissances auprès de 570 femmes ayant pris des antipsychotiques durant leur grossesse, par rapport au nombre total de naissances (N = 958.729). Dans ces études, on n'a pas établi de distinction entre les antipsychotiques de première et de deuxième génération.

Bodén et al. (47) ont toutefois fait cette distinction. Ces auteurs ont étudié l'effet de la prise d'antipsychotiques pendant la grossesse, d'une part dans un groupe de femmes traitées par olanzapine ou clozapine (N = 169), les antipsychotiques qui sont les plus fortement liés au diabète et à l'obésité, et d'autre part dans un groupe de femmes traitées par d'autres antipsychotiques (N = 338). Le risque de diabète gestationnel avait augmenté de manière comparable dans les deux groupes thérapeutiques, comparativement aux femmes n'ayant pas pris d'antipsychotiques pendant leur grossesse (N = 357.696). Après un contrôle pour des variables confusionnelles (e.a. âge de la mère, tabagisme ou non, ordre des naissances), il s'est toutefois avéré que cette augmentation n'était plus significative dans le groupe traité par olanzapine ou clozapine. Chez les femmes traitées par d'autres antipsychotiques, l'augmentation du risque de diabète gestationnel est restée significative (OR = 1,77, IC 95%: 1,04 – 3,03). Après le contrôle pour des variables confusionnelles, on n'a plus trouvé d'éléments attestant de la possibilité que les antipsychotiques induisent un risque accru d'avoir un fœtus petit pour l'âge gestationnel, et ce dans aucun des deux groupes thérapeutiques. Un traitement par olanzapine ou clozapine n'était

pas associé à un risque accru d'avoir un fœtus trop grand pour l'âge gestationnel, mais bien à un risque accru de périmètre crânien trop grand pour l'âge gestationnel (OR = 3,02, IC 95%: 1,6 – 5,71).

Tant un faible poids de naissance qu'un fœtus trop grand pour l'âge gestationnel ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse, un fœtus trop grand pour l'âge gestationnel étant surtout associé à l'exposition à des antipsychotiques atypiques (48, 49).

Comme nous l'avons déjà cité au point 3.1., le nombre de données disponibles pour chaque antipsychotique isolément est assez limité.

Pour le moment, on ne dispose toutefois pas d'études contrôlant de manière adéquate la compliance thérapeutique, les médicaments concomitants, les comorbidités somatiques, l'usage de drogues, la consommation d'alcool et le tabagisme, de sorte qu'il n'est pas possible d'isoler et de mesurer correctement les conséquences de la prise d'antipsychotiques pendant la grossesse (33).

Nous avons tenté de rassembler au **tableau 5** les informations disponibles sur les effets des antipsychotiques les plus courants, pendant la grossesse.

Lors de l'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse, il faut mettre en balance les avantages et les inconvénients du traitement, et on tient généralement compte des risques de l'absence de traitement de l'affection. En cas d'utilisation *off-label* d'antipsychotiques où la preuve de l'efficacité d'un traitement est plus limitée, cela peut être difficile. Lorsqu'on se penche sur des affections pour lesquelles des antipsychotiques sont indiqués, comme la psychose schizophrénique et les troubles bipolaires, les risques liés à l'absence de traitement sont considérables. Tant la psychose schizophrénique qu'un trouble bipolaire ont été associés à un risque accru de complications gestationnelles telles que prématurité, pré-éclampsie, retard de croissance, hypoglycémie néonatale, hémorragie *ante partum*, mort-né, score d'Apgar bas, etc., et ce indépendamment des risques inhérents à la prise d'antipsychotiques (46, 47).

Jusqu'à présent, on ne connaît pas clairement l'évolution naturelle d'une affection psychotique pendant une grossesse. D'une part, on a suggéré que la modification de l'état physiologique et psychologique pourrait avoir un effet bénéfique sur l'évolution

de l'affection (50). D'autre part, on a suggéré que la grossesse pourrait augmenter le risque de recrudescence de la maladie (51).

Tant l'aggravation de la symptomatologie psychotique que la survenue d'une récurrence psychotique doivent être considérées comme des situations à risque, pour la mère comme pour l'enfant. Les symptômes psychotiques aigus et non traités sont source de stress et de comportements potentiellement néfastes pour la mère et l'enfant. En outre, les modifications physiologiques associées à une phase aiguë de la maladie peuvent influencer le développement du fœtus, p.ex. via des modifications au niveau de son système nerveux central (52).

Étant donné que la maternité est très importante pour les femmes souffrant de psychose schizophrénique, tout comme pour les autres femmes, il y a un risque qu'elles arrêtent brutalement la prise des antipsychotiques dès qu'elles réalisent qu'elles sont enceintes, dans un souci d'éviter de nuire au fœtus. Cette donnée, combinée au fait que les grossesses des patientes souffrant de psychose schizophrénique ne sont souvent pas planifiées, explique peut-être pourquoi le nombre de prescriptions d'antipsychotiques peut être plus faible lors des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse, comparativement au premier trimestre. On ne dispose toutefois pas de données au sujet de la fréquence des rechutes chez les femmes enceintes ayant poursuivi leur traitement, par rapport aux autres. Dans la population générale de patients atteints de psychose schizophrénique, on a clairement démontré que l'arrêt d'un traitement d'entretien augmente significativement le risque de réhospitalisation et de rechute. Cette augmentation serait la plus marquée au cours de la première année suivant l'apparition de la maladie (53, 54).

Lorsqu'un traitement d'entretien est arrêté, et que l'on réinstalle un traitement par la suite, au bout d'un certain temps, il est généralement nécessaire d'administrer une dose plus élevée du médicament, comparativement à la dose du traitement d'entretien précédent, ce qui expose le fœtus à des doses plus élevées.

#### 4.3 Recommandations pour l'utilisation d'antipsychotiques pendant la grossesse<sup>2</sup>

L'utilisation d'antipsychotiques en début de grossesse est un sujet qui reste controversé. Aucun antipsychotique n'a démontré une sécurité totale pendant la grossesse, car tous les antipsychotiques traversent le

placenta et atteignent ainsi le fœtus, même si le degré d'exposition peut varier d'un produit à l'autre (109). De manière générale, on recommande d'arrêter tous les médicaments pendant une grossesse, certainement entre 4 et 10 semaines, mais ce n'est pas si simple chez les femmes souffrant de psychose schizophrénique. La prise d'antipsychotiques a été mise en relation avec un risque accru de malformations congénitales (44, 110), même s'il persiste des incertitudes au sujet du lien causal (55). Plusieurs antipsychotiques ont également été mis en rapport avec des complications obstétricales, telles que diabète gestationnel, poids de naissance élevé, etc. (49).

Idéalement, la prise d'antipsychotiques pendant la grossesse doit être évoquée avec la femme concernée et son conjoint, dès qu'une grossesse est planifiée. À cet égard, les thèmes qui doivent être abordés sont e.a. les risques liés à l'arrêt du traitement, les données disponibles au sujet de la sécurité des antipsychotiques pendant la grossesse et les limitations des études actuelles. Il est alors indiqué d'analyser les antécédents psychiatriques de la femme et sa réponse au traitement, pour déterminer si on peut envisager d'interrompre le traitement par antipsychotiques. Si la femme décide d'arrêter son traitement par antipsychotiques, il faut mettre au point un schéma dégressif et la patiente doit être suivie de près durant sa grossesse. Sur ce plan, les personnes de l'entourage proche de la patiente doivent être attentives à d'éventuels signes précoces de rechute (56).

Toutefois, l'arrêt du traitement médicamenteux impliquera en général davantage de risques que sa poursuite (57). Une psychose non traitée est en effet associée à des risques sévères (41, 46).

Si une femme décide de poursuivre son traitement médicamenteux, et si l'antipsychotique qu'elle prend peut entraîner une augmentation des taux de prolactine, il faut doser les taux de prolactine dans le plasma. En cas de forte élévation de la prolactinémie, cela peut en effet influencer négativement la fertilité, de sorte qu'il pourrait être indiqué de changer d'antipsychotique.

En ce qui concerne la posologie, il faut tendre à la dose efficace la plus faible possible afin d'éviter des effets toxiques directs sur le fœtus. Sur ce plan, l'accent est mis sur une dose efficace plutôt que sur une dose minimale. Il faut assurément éviter un traitement partiel, qui exposerait alors le fœtus aux risques conjugués de l'antipsychotique et de la psychose non traitée (33).



Dans la mesure du possible, il faut éviter une polymédication.

Si une femme présente un risque de diabète de type 2, il est vraisemblablement préférable d'éviter les antipsychotiques atypiques. Toutefois, si la patiente ne peut être stabilisée qu'avec des antipsychotiques atypiques, il est préférable de poursuivre ce traitement et de prêter une attention toute particulière aux effets néfastes potentiels, durant la grossesse. En cas de traitement par clozapine, le risque de rechute lié à l'arrêt du traitement ne contrebalance généralement pas le risque de dysglycémie (56). L'instauration d'un traitement dépôt pendant la grossesse est déconseillée, car cela réduit les possibilités d'adaptations flexibles de la posologie, même si Barnes e.a. (55) affirment qu'une femme traitée avec succès par un produit dépôt a intérêt à poursuivre ce traitement, certainement si le risque de rechute est élevé.

Les modifications physiologiques normales associées à la grossesse provoquent un certain nombre de modifications métaboliques qui, combinées au traitement médicamenteux, peuvent augmenter le risque de diabète gestationnel.

L'efficacité et les effets indésirables des médicaments doivent être surveillés attentivement tout au long de la grossesse. En effet, au cours de cette période, on assiste à des modifications substantielles des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments, ce qui fait que la dose doit potentiellement être adaptée à chaque trimestre de la grossesse.

L'activité des enzymes hépatiques, les enzymes du CYP, se modifie par exemple pendant la grossesse. C'est ainsi que l'activité des CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C9

augmente pendant la grossesse. De ce fait, il peut être nécessaire d'augmenter la dose des médicaments métabolisés par ces enzymes. Par contre, l'activité d'autres enzymes CYP, comme le CYP1A2 et le CYP2C19, diminue pendant la grossesse. Il faut diminuer la posologie des médicaments métabolisés par ces enzymes durant la grossesse, pour éviter des effets indésirables. Le **tableau 4** reprend un aperçu des enzymes CYP impliquées dans la métabolisation de différents antipsychotiques.

Habituellement, il faudra réduire la dose d'olanzapine et de clozapine, car ces antipsychotiques sont métabolisés via le CYP1A2 et que l'activité de cette enzyme diminue au fur et à mesure que la grossesse avance. La dose d'autres antipsychotiques, comme p.ex. la rispéridone, doit potentiellement être augmentée, car les enzymes par lesquelles ces produits sont métabolisés deviennent plus actives pendant la grossesse. En outre, on observera des variations individuelles selon que le patient est un métaboliseur lent ou rapide. Il peut dès lors être utile de doser régulièrement les taux sanguins. Lors de la prise de clozapine, cela doit de toute façon être pratiqué régulièrement, mais peut également être indiqué pendant la grossesse, même en cas d'utilisation d'autres antipsychotiques. Pendant la grossesse, mais aussi de manière plus générale, des preuves croissantes indiquent que le dosage de la concentration d'un médicament dans le sang (*Therapeutic Drug Monitoring*) peut être utile lors de l'utilisation d'antipsychotiques, p.ex. pour identifier les métaboliseurs ultrarapides ou très lents (59-61). Actuellement, pour la plupart des enzymes CYP, il est possible de déceler des anomalies génétiques au niveau du processus de métabolisation, via un dépistage génétique.

S'il s'avère, durant une grossesse, que le taux sanguin du médicament a nettement diminué et devient infrathérapeutique, une adaptation posologique est recommandée. Idéalement, pour évaluer cela, le taux sanguin doit être dosé préalablement à la grossesse, afin de pouvoir disposer d'un point de comparaison. Il va de soi qu'il faut également toujours évaluer des interactions possibles entre les antipsychotiques et d'autres médicaments éventuels. L'article de Hiemke et al. donne un aperçu des taux sanguins auxquels différents médicaments psychoactifs sont efficaces sur le plan thérapeutique (108).

En particulier au cours des mois qui précèdent l'accouchement, il est recommandé de réduire au minimum la dose d'antipsychotiques, afin de diminuer le risque d'effets indésirables et de phénomènes de sevrage chez le nouveau-né. Parmi les effets toxiques des antipsychotiques observés chez les nouveau-nés, citons e.a. les tremblements, la dystonie, l'agitation motrice et l'hypertonie (38, 39).

## 5. Antidépresseurs et grossesse

### 5.1. Malformations congénitales

Étant donné que les résultats des différentes études ne sont pas homogènes, il existe pas mal d'incertitudes au sujet de l'existence d'un lien éventuel entre l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse et la survenue de certaines malformations congénitales. Un certain nombre de méta-analyses récentes n'ont pu lever ces doutes, car leurs résultats étaient également discordants. Quatre de ces méta-analyses n'ont pas trouvé de lien entre l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse et l'incidence de malformations congénitales chez l'enfant (66-69). Deux méta-analyses ont rapporté un lien entre l'utilisation de paroxétine et des malformations cardiaques (70, 71). Dans les deux méta-analyses les plus récentes (72, 73), on a observé un lien entre l'utilisation d'antidépresseurs et le *poor neonatal adaptation syndrome* (PNAS). Le PNAS englobe e.a. des anomalies du tonus musculaire, des problèmes alimentaires, des troubles du sommeil, de la nervosité, des problèmes respiratoires, un score d'Apgar bas, etc., et il serait donc significativement plus fréquent chez les nouveau-nés de mères ayant utilisé des antidépresseurs pendant la grossesse [OR = 5,07, IC 95%: 3,25-7,90, (72)]. Ni les antidépresseurs tricycliques ni les ISRS n'ont été mis en rapport avec des malformations congénitales, mais la littérature à ce sujet est nettement moins riche (74, 75).

**Tableau 4: Principales enzymes CYP impliquées lors de la métabolisation d'antipsychotiques [d'après: (58)].**

Enzyme CYP	Antipsychotiques métabolisés	Modification de l'activité des enzymes CYP pendant la grossesse
CYP1A2	Clozapine Halopéridol Olanzapine	L'activité augmente
CYP2D6	Aripiprazole Halopéridol Rispéridone Sertindole	L'activité diminue
CYP3A4	Aripiprazole Halopéridol Olanzapine Quétiapine Sertindole Ziprasidone	L'activité augmente

**Tableau 5: Synthèse des informations au sujet des antipsychotiques les plus utilisés pendant la grossesse.**

Antipsychotique	Code FDA	Effets tératogènes	Autres effets
Amisulpride	Pas commercialisé aux États-Unis	Les études animales n'ont pas révélé de tératogénicité.	Les études animales ont révélé que l'exposition systématique à des doses comparables à la dose maximale pour l'homme était associée à une augmentation des pertes d'implantation, une moins bonne ostéogenèse et une diminution de la prise de poids des petits.
Aripiprazole	C	Les études animales ont révélé des signes de tératogénicité et, dans l'espèce humaine également, l'aripiprazole a été associé à une tératogénicité, même si on n'a pas pu démontrer de lien causal.	Lors des études animales, l'aripiprazole administré à des doses largement supérieures à la dose maximale recommandée a entraîné une toxicité développementale et un poids fœtal moindre.
Clozapine	B	Les études réalisées chez des animaux traités par des doses élevées de clozapine n'ont pas révélé de signes de tératogénicité.	
Olanzapine	C	Les études animales conduites avec l'olanzapine à des doses largement supérieures à la dose maximale autorisée chez l'homme n'ont pas révélé de signes de tératogénicité.	À certaines doses, l'administration orale d'olanzapine à des animaux a été associée à un poids fœtal moindre, un développement plus lent du fœtus, une grossesse plus longue et une augmentation du nombre de mort-nés.
Quétiapine	C	Les études animales n'ont pas révélé de signes de tératogénicité.	
Risperidone	C	Les études animales n'ont pas révélé de signes de tératogénicité lorsque la rispéridone était administrée durant l'organogenèse, à des doses jusqu'à 9 fois supérieures à la dose maximale pour l'espèce humaine.	Les études animales ont révélé une augmentation du nombre de mort-nés et de décès des petits au cours des 4 premiers jours de vie.
Sertindole	C	Les études animales n'ont pas révélé de signes de tératogénicité à des doses 2 à 5 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme.	
Ziprasidone	C	Lors des études animales, la ziprasidone a entraîné des effets toxiques sur le développement, incluant des effets tératogènes potentiels, et ce à des doses comparables aux doses thérapeutiques pour l'espèce humaine.	
Halopéridol	C	Lors des études animales, l'halopéridol a rarement induit des malformations congénitales.	
Palipéridone	C	Lors des études animales, la palipéridone administrée durant l'organogenèse à des doses largement supérieures à la dose maximale autorisée chez l'homme n'a pas entraîné de tératogénicité.	Chez des lapins, des doses toxiques pour la mère ont entraîné une augmentation de la mortalité fœtale.

Remarque 1: les résultats des études animales ne peuvent pas être simplement transposés à l'homme.

Remarque 2: on a démontré que pratiquement tous les antipsychotiques sont excrétés dans le lait maternel, atteignant ainsi le nourrisson, via l'allaitement. L'allaitement est donc déconseillé chez les mères traitées par antipsychotiques.

Remarque 3: les données reprises dans ce tableau sont basées sur les informations des sites Web suivants: <https://www.tga.gov.au/> et <http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>.

Effet sur le nouveau-né	Allaitement	Données humaines
<p>Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse peuvent présenter des problèmes neurologiques extrapyramidaux et/ou des phénomènes de sevrage. Les rapports postmarketing mentionnent e.a. agitation, hypertonie, tremblements, somnolence, dyspnée et problèmes alimentaires. La sévérité de ces symptômes était variable. Parfois, ces symptômes ont disparu spontanément, dans d'autres cas les nouveau-nés ont eu besoin de soins médicaux additionnels ou de contrôles. Tous les nouveau-nés doivent dès lors être étroitement suivis pour évaluer la sévérité de ces effets indésirables.</p>	<p>On ne sait pas si l'amisulpride ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain ou animal. L'allaitement est donc déconseillé lors d'un traitement par amisulpride.</p>	<p>Pas d'informations publiées au sujet de grossesses humaines.</p>
	<p>L'aripiprazole a été décelé dans le lait maternel de rates. L'aripiprazole est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé chez les femmes traitées par aripiprazole.</p>	<p>Trois études de cas ont examiné la sécurité de l'aripiprazole pendant la grossesse dans l'espèce humaine (62-64): dans 2 des 3 cas, les enfants étaient tout à fait normaux, dans le 3<sup>e</sup> cas, on a observé des symptômes transitoires de mauvaise adaptation néonatale, mais l'enfant était également tout à fait normal.</p>
	<p>Une étude de cas a suggéré que la clozapine est excrétée dans le lait maternel et que la concentration peut être 2 à 3 fois supérieure à la concentration plasmatique de la mère. L'allaitement est déconseillé chez les femmes traitées par clozapine.</p>	<p>Dans un certain nombre d'études de cas, des malformations congénitales majeures, des complications gestationnelles métaboliques, une issue négative de la grossesse et des effets néfastes périnataux ont été associés à l'utilisation de clozapine à différentes phases de la grossesse.</p>
	<p>L'olanzapine est excrétée dans le lait maternel à une concentration estimée à 1,8% de la dose administrée à la mère. L'allaitement est déconseillé chez les femmes traitées par olanzapine.</p>	<p>Les données de pharmacovigilance ont enregistré un certain nombre d'anomalies structurelles majeures, mais la fréquence ne serait pas plus élevée que dans la population générale.</p>
	<p>La quétiapine est excrétée dans le lait maternel, mais on ignore à quelle concentration. Une étude conduite sur des rates a révélé que la concentration de quétiapine dans le lait maternel était plus élevée que la concentration plasmatique.</p>	<p>Lors de notifications spontanées auprès du fabricant, de grossesses chez des patientes traitées par quétiapine, l'issue n'était souvent pas connue, ou d'autres médicaments avaient été pris pendant la grossesse. Bien qu'on ait observé un certain nombre de cas de malformations congénitales, on n'a pas relevé de types de malformations récidivantes. Plusieurs études de cas décrivent la naissance de bébés parfaitement sains après la prise de quétiapine pendant la grossesse. Dans une petite étude prospective de McKenna e.a. (48), on n'a pas trouvé de signes de tératogénicité de la quétiapine, et la santé de la mère et de l'enfant ne semblait également pas influencée par la prise de quétiapine durant la grossesse.</p>
	<p>La rispéridone est excrétée dans le lait maternel et l'allaitement est donc déconseillé.</p>	<p>Les résultats d'une étude prospective (McKenna e.a., 2005), d'études de cas et de données de pharmacovigilance sont plutôt rassurants. Des malformations congénitales et des complications gestationnelles n'ont été mentionnées que sporadiquement. Dans une revue portant sur 201 grossesses (38), on a rapporté des malformations à la naissance et des complications péri- et postnatales, mais on notait généralement une possibilité de confusion due à des médicaments concomitants.</p>
	<p>On ne dispose pas de données relatives à l'excrétion du sertindole dans le lait maternel.</p>	<p>Non disponibles.</p>
	<p>La ziprasidone est excrétée dans le lait maternel.</p>	<p>Non disponibles.</p>
	<p>Les études animales indiquent que la palipéridone est excrétée dans le lait maternel. Ceci a également été démontré pour la rispéridone, dans l'espèce humaine.</p>	<p>On ne dispose pas de données au sujet de la sécurité de la palipéridone pendant la grossesse dans l'espèce humaine.</p>

Remarque 4: signification du code FDA: B = les études animales n'ont pas révélé de risques pour le fœtus, mais on n'a pas conduit d'études bien contrôlées chez des femmes enceintes, C = les études animales ont révélé des effets néfastes pour le fœtus, mais aucune étude bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. Les bénéfices potentiels du traitement peuvent toutefois justifier l'utilisation, en dépit des risques.

Les études incluses dans les méta-analyses sont souvent très différentes sur le plan méthodologique. Les études les plus vastes sont généralement rétrospectives et basées sur des banques de données, ce qui signifie que l'on utilise des données qui n'avaient initialement pas été collectées pour répondre à la question de recherche d'une étude. De ce fait, bon nombre de données au sujet de l'exposition aux antidépresseurs ne sont pas vérifiées, on se base exclusivement sur la délivrance des prescriptions, et la prise effective ne peut être contrôlée. Le contrôle d'un certain nombre de variables confusionnelles importantes est également impossible. Pourtant, ces variables confusionnelles sont capitales, puisque – comme nous l'avons déjà signalé – de nombreux éléments associés à des malformations néonatales sont beaucoup plus fréquents chez les femmes souffrant d'une affection psychiatrique. Comme exemples de ces facteurs, citons le tabagisme excessif, une consommation excessive d'alcool, des carences vitaminiques, l'obésité, etc.

Pour pouvoir parler de tératogénicité, il faut démontrer l'existence d'un lien entre l'exposition à un produit donné et une malformation donnée. Le risque d'une malformation doit être supérieur au risque de base, qui avoisine 2% à 3%. Bien que certaines données indiquent la possibilité d'une petite augmentation du risque de malformations congénitales en cas d'exposition aux antidépresseurs – et en particulier à certains ISRS – pendant la grossesse, les données qualitatives sont insuffisantes pour pouvoir tirer une conclusion claire à ce sujet.

### 5.2. Complications obstétricales

La prématurité et un faible poids de naissance seraient 2 à 3 fois plus fréquents en cas d'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse (76–79). Davidson et al. (77) ont constaté que les enfants exposés aux antidépresseurs pendant la grossesse étaient en outre plus petits et avaient un plus petit périmètre crânien.

Par contre, Wisner e.a. (80) ont trouvé un nombre comparable de naissances prématurées chez les femmes qui avaient été traitées par ISRS (21%) et les femmes dépressives non traitées par ISRS (23%). Chez les femmes en bonne santé, le pourcentage de naissances prématurées atteignait 6%. On n'a pas trouvé de différences entre les enfants de ces trois groupes, en ce qui concerne le poids de naissance, la taille et le périmètre crânien.

Il va de soi que le problème des variables confusionnelles qui ne fait souvent l'objet d'aucun contrôle se pose également ici.

### 5.3. En résumé

Il est difficile de formuler des recommandations générales au sujet de l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse (58). Les recommandations de la NVOG (*Nederlandse vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie*) au sujet de l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse et l'allaitement (<http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/SSRI/SSRI.pdf>) peuvent servir de point de repère.

En tant que groupe, les ISRS ne sont pas associés à des malformations congénitales ou à des complications gestationnelles (81, 82). Il en va de même si les ISRS sont combinés à des benzodiazépines (83). Si l'on trouve malgré tout un effet, celui-ci s'avère minime (84).

## **6. Lithium**

Une étude rétrospective plus ancienne au sujet de l'utilisation de lithium pendant la grossesse a semblé indiquer un risque accru de malformations cardiaques, en particulier la maladie d'Ebstein, une malformation cardiaque congénitale caractérisée par une valve tricuspide qui se trouve à un endroit anormal et est partiellement soudée au septum interventriculaire. De ce fait, le ventricule droit est plus petit et le sang est pompé moins efficacement vers les poumons (85). Une étude plus récente a quelque peu atténué ces inquiétudes, estimant l'incidence de malformations cardiaques à quelque 0,05% à 0,1% ce qui est 20 à 40 fois plus élevé que le risque dans la population générale (86).

Des données suggèrent également que le lithium serait associé à une augmentation limitée du risque de malformations du tube neural (87), mais ceci n'a été démontré dans aucune méta-analyse récente (88).

Le lithium traverse entièrement le placenta et se répartit proportionnellement entre la circulation sanguine de la mère et celle de l'enfant; des effets périnataux non désirés chez l'enfant sont plus fréquents si le taux sanguin est élevé au moment de l'accouchement (89). L'exposition au lithium a été mise en relation avec e.a. des troubles du rythme cardiaque, un diabète insipide, une dysthyroïdie, un *floppy baby syndrome* etc. (87, 90). La majorité de ces données proviennent cependant d'études de cas.

Les données relatives aux problèmes neurologiques potentiels chez des enfants

exposés au lithium *in utero* sont particulièrement peu nombreuses. Les données disponibles sont toutefois plutôt rassurantes. Les enfants exposés au lithium pendant la grossesse ne semblaient en effet pas différents des enfants non exposés au lithium, et ce même lorsqu'ils étaient suivis jusqu'à l'adolescence (91, 92).

Bien que l'utilisation de lithium pendant la grossesse implique certains risques, le point de vue selon lequel on ne peut utiliser de lithium pendant la grossesse a aujourd'hui été abandonné. Les risques inhérents à l'utilisation de lithium doivent être mis en balance avec les risques associés à une brusque rechute après l'arrêt (brutal) du lithium (58). Quelle que soit la décision prise au sujet de l'utilisation de lithium pendant la grossesse, un accompagnement spécialisé est fortement recommandé. Il faut notamment être attentif au risque de polyhydramnios et penser à poser une perfusion en garde-veine, lors de l'accouchement, si l'on a utilisé du lithium pendant la grossesse.

## **7. Antiépileptiques (valproate, carbamazépine, lamotrigine)**

On sait depuis quelques décennies que l'exposition prénatale aux antiépileptiques est associée à une augmentation des malformations congénitales mineures et majeures.

Les malformations congénitales semblent 2 à 3 fois plus fréquentes chez les enfants de femmes ayant pris des antiépileptiques pendant la grossesse que dans la population générale (93, 94). Un traitement par plusieurs antiépileptiques majore le risque de malformations congénitales, par rapport à une monothérapie (95). Pour certains antiépileptiques, on a suggéré l'existence d'un effet dose-réponse en ce qui concerne la survenue de malformations congénitales (95, 96).

Pratiquement tous les antiépileptiques de la première génération (parmi lesquels le valproate et la carbamazépine) se sont avérés associés à un risque accru de malformations congénitales. C'est particulièrement le cas du valproate, qui a un effet tératogène marqué. L'utilisation de valproate pendant la grossesse est fortement associée à un risque accru d'anomalies du tube neural, de fentes palatines, de pieds bots, d'hypospadias et de malformations cardiaques (97). La carbamazépine a également des effets tératogènes. Ainsi, le risque de spina-bifida et de fente palatine est accru en cas d'utilisation de carbamazépine pendant la grossesse. On dispose d'assez peu de données au sujet de la lamotrigine, mais les données disponibles

semblent indiquer que la lamotrigine serait peu tératogène (58, 98).

Les chiffres concrets proviennent p.ex. de l'étude de Källén e.a. (42), qui a constaté que l'utilisation d'antiépileptiques pendant la grossesse augmente significativement le risque de malformations congénitales relativement graves (OR = 1,55, IC 95%: 1,36 – 1,76). Ce risque était significativement plus élevé après une polythérapie (OR = 3,17, IC 95%: 2,4 – 4,19) qu'après une monothérapie (OR = 1,3, IC 95%: 1,19 – 1,58). Cette différence persistait également lorsque l'utilisation de valproate n'était pas incluse dans l'analyse. Si l'on ne prenait en compte qu'une mono- ou une polythérapie à base de valproate, on observait un OR de 2,3 (IC 95%: 1,82 – 2,91) en cas de monothérapie par valproate et un OR de 4,98 (IC 95%: 3,40 – 7,30) en cas d'utilisation de Depakine en polypharmacie.

L'utilisation d'antiépileptiques pendant le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse a entraîné une augmentation significative du risque de naissance prématurée (OR = 1,39, IC 95%: 1,09 – 1,71) et cet effet était plus marqué en cas de polymédication (OR = 1,80, IC 95%: 1,03 – 3,13). Lorsque les 3 antiépileptiques les plus utilisés (valproate sodique, carbamazépine et lamotrigine) ont été étudiés séparément, seul le valproate sodique s'est avéré associé à une augmentation significative du risque de naissance prématurée (OR = 1,61, IC 95%: 1,16 – 2,98). Le risque de morbidité néonatale ne s'est également avéré significativement accru qu'en cas d'utilisation de valproate sodique.

L'utilisation d'antiépileptiques pendant le premier trimestre de la grossesse est donc associée à un risque accru de malformations congénitales. C'est pour le valproate sodique, dont l'utilisation a été fortement mise en rapport avec des anomalies du tube neural, des fentes palatines, des pieds bots, des hypospadias et des malformations cardiaques, que cet effet semble le plus marqué. Les risques liés à l'utilisation d'antiépileptiques pendant le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse semblent plus limités.

## 8. Benzodiazépines

Les récentes recommandations au sujet de l'utilisation de benzodiazépines pendant la grossesse et l'allaitement (<http://www.nvog-documenten.nl/uploaded/docs/richtlijn%20benzodiazepinegebruik%20in%20de%20zwangerschap%20en%20tijdens%20de%20lactatie.pdf>) affirment qu'il n'y a pas d'indications selon lesquelles l'utilisation de

benzodiazépines pendant la grossesse augmente le risque de malformations congénitales. Durant la grossesse, il convient d'utiliser la plus petite dose efficace de benzodiazépines. En cas d'utilisation chronique ou de posologies élevées, il est préférable que l'accouchement se déroule sous contrôle médical dans un hôpital possédant un service de néonatalogie. Le nouveau-né exposé aux benzodiazépines durant la grossesse peut présenter des phénomènes de sevrage ou encore le *floppy infant syndrome*. Il faut donner suffisamment d'informations aux parents à ce sujet.

On est plutôt réticents vis-à-vis de l'allaitement en cas d'utilisation de benzodiazépines. L'allaitement est même déconseillé en cas d'utilisation intermittente ou chronique de benzodiazépines (58).

## 9. Électroconvulsivothérapie (ECT)

Pour les indications classiques, l'ECT peut également être utilisée en toute sécurité pendant la grossesse. Toutefois, dans la société, l'ECT suscite bien des préjugés et une stigmatisation. Son utilisation en général et pendant la grossesse reste donc plutôt limitée.

Pourtant, les résultats d'un certain nombre de méta-analyses suggèrent que l'ECT est une méthode efficace et relativement sûre pour le traitement de problèmes psychiatriques pendant la grossesse (99–101). Cette conclusion doit toutefois être appréhendée avec la prudence nécessaire, car les données disponibles sont essentiellement basées sur des études de cas, vu que les études prospectives au sujet de la grossesse et de l'ECT sont pratiquement inexistantes. Ainsi, la méta-analyse d'Anderson et Reti (100) est basée sur 339 études de cas publiées portant sur des femmes traitées par ECT durant leur grossesse. En tout, ces auteurs ont rapporté 11 complications foétales pouvant être la conséquence de l'ECT, parmi lesquelles 1 décès foetal à la suite d'un état de mal épileptique, 1 fausse couche dans les 24h suivant l'ECT, 8 cas d'arythmies transitoires et 1 cas d'infarctus multiples du cortex et de la substance blanche après plusieurs sessions d'ECT pendant la grossesse.

De manière générale, on affirme que l'ECT pendant la grossesse entraîne des effets indésirables dans environ 10% des cas, sans qu'on puisse toutefois prouver un lien de cause à effet. Par conséquent, la prudence est toujours de rigueur en cas de recours à l'ECT pendant la grossesse, quel que soit le trimestre (102). Les anesthésiques utilisés pendant l'ECT (propofol,

méthohexital) sont des anesthésiques généraux qui atteignent le fœtus, via le placenta (103, 104), mais ils ne sont pas associés à des malformations congénitales. Toutefois, si le propofol ou le méthohexital sont administrés peu avant l'accouchement, ceci peut entraîner un ralentissement du rythme cardiaque du fœtus et une sédation transitoire du nouveau-né. Comme les anesthésiques généraux peuvent entraîner une sédation du fœtus, il est important de surveiller ce dernier durant l'ECT. Lors de l'ECT, l'activité motrice de la patiente est limitée par l'administration de succinylcholine. La quantité de succinylcholine qui traverse le placenta est négligeable et, pour autant qu'on sache, le produit ne donne pas lieu à des malformations congénitales. Toutefois, en Belgique, on n'utilise pas le propofol et le méthohexital comme anesthésiques en cas d'ECT, mais bien la kétamine ou l'étomidate. Des études animales récentes ont montré que la kétamine peut perturber le développement normal du cerveau, ce qui soulève des questions quant à l'utilisation de ce produit chez les nouveau-nés, les enfants et les femmes enceintes (105). L'étomidate n'induirait pas d'effets tératogènes mais, lors d'études animales, il a été associé à un embryocide (<http://www.drugs.com/pro/etomidate.html>). Si l'on désire utiliser de l'étomidate pendant la grossesse, il faut mettre en balance les avantages éventuels de l'utilisation du produit et les risques possibles.

On sait encore peu de choses au sujet de l'utilisation de la rTMS (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*). Une récente étude d'Hizli e.a. (106) a indiqué que la rTMS était bien tolérée et cliniquement efficace dans un groupe de 30 femmes enceintes traitées pour dépression. Les résultats préliminaires suggèrent en outre que le développement moteur et cognitif des enfants de mères traitées par rTMS pendant la grossesse n'était pas perturbé, lorsqu'ils étaient âgés de 18 à 62 mois (107).

## 10. Prise en charge pendant la grossesse

Il est très important de veiller à ce que les soins prénataux des femmes souffrant d'une affection psychiatrique soient au moins d'aussi bonne qualité que ceux dont bénéficient les autres femmes. Les femmes enceintes souffrant d'un trouble psychiatrique ont cependant parfois tendance à disparaître de la circulation, souvent par crainte de se voir enlever leur enfant. Pourtant, ce sont précisément ces femmes qui ont besoin de soins prénataux de qualité. Si leur risque de complications gestationnelles somatiques n'est que légèrement

augmenté, c'est surtout le risque de problèmes psychiatriques qui s'accroît fortement pendant la grossesse, ce qui peut impliquer des risques sévères, tant pour la mère que pour l'enfant. Il est préférable que ces soins prénataux soient assurés par une équipe pluridisciplinaire, avec une collaboration étroite entre les différentes disciplines concernées (psychiatre, psychologue, gynécologue, généraliste, sage-femme, assistants sociaux, pédiatre...), de sorte que l'état psychique de la femme puisse être suivi de près, et que les modifications éventuelles de l'état de la future mère puissent être repérées le plus rapidement et précisément possible, et que, le cas échéant, on puisse intervenir à temps. Il faut essayer de repérer les signes précoces de rechute et développer un plan de soins que l'on pourra appliquer en cas de rechute. Il va de soi que le bien-être physique de la femme doit également être surveillé attentivement.

Le psychiatre traitant doit être en contact étroit avec le gynécologue, d'une part pour éviter que celui-ci recommande à la patiente d'arrêter son traitement médicamenteux, et d'autre part pour veiller à ce que la patiente bénéficie d'un suivi adéquat durant sa grossesse. Concrètement, un échange de courriers peut s'avérer utile ici. La croissance du fœtus doit être bien surveillée, étant donné le risque accru de troubles de la croissance en cas de traitement par antipsychotiques. Ici, tant le risque de poids de naissance élevé que le risque de faible poids de naissance peuvent augmenter. En fin de grossesse, chez les femmes traitées par antipsychotiques atypiques, une échographie permet de déterminer les mensurations du fœtus, afin d'évaluer si une césarienne est éventuellement nécessaire.

Si une patiente a été traitée par lithium pendant sa grossesse, il faut réduire la dose vers la fin de la grossesse et arrêter le traitement peu avant l'accouchement. Pendant l'accouchement, on posera une perfusion en garde-veine.

Les femmes doivent être bien préparées à l'accouchement et à la période postnatale. Il est dès lors important qu'elles s'inscrivent à temps à une préparation prénatale et qu'elles soient préparées au mieux à la période puerpérale, p.ex. via une visite au bloc d'accouchement, au service de néonatalogie, etc. En outre, il faut également créer un réseau de soutien afin d'assister la femme après la naissance, lors des soins au nouveau-né. En cas de situation de crise peu avant l'accouchement, on

peut envisager d'admettre la mère dans une unité mère-enfant, dès 10 jours avant l'accouchement.

## 11. Conclusion

Comme bon nombre de femmes, les femmes souffrant de psychose schizophrénique ont souvent un désir d'enfant marqué. En raison de leur pathologie, il n'est pas évident d'assouvir ce désir d'enfant, et il existe beaucoup d'incertitudes et de doutes au sujet des risques inhérents à une grossesse chez des femmes souffrant d'une affection psychotique.

Pour des raisons éthiques, il est compréhensible qu'il existe peu d'études systématiques, structurées au sujet de l'efficacité et des risques associés au traitement médicamenteux d'une psychose pendant une grossesse. Les données disponibles sont dès lors fragmentaires et elles offrent peu de points de repère. Il est par contre établi que les données disponibles n'indiquent pas d'augmentation significative des malformations congénitales et d'autres complications gestationnelles et néonatales chez les femmes traitées par antipsychotiques durant leur grossesse, mais la prudence reste bien évidemment de rigueur, même si l'on s'accorde à dire que l'absence de traitement d'une affection psychotique pendant la grossesse entraîne plus de risques que son traitement, et ce tant pour la mère que pour l'enfant. Étant donné les circonstances complexes dans lesquelles se trouve la future mère souffrant de psychose, un accompagnement optimal de la grossesse est capital. Cet accompagnement débutera de préférence déjà avant la grossesse, et se poursuivra après l'accouchement. Idéalement, l'accompagnement sera assuré par une équipe pluridisciplinaire, mais l'entourage immédiat de la femme joue également un rôle crucial. Le réseau social de la femme détermine en effet dans quelle mesure elle est apte à prendre soin d'un enfant.

### Notes

1. Taux de fertilité: le nombre de naissances vivantes par an pour 1000 femmes âgées de 15-45 ans.
2. Basées sur NICE, 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-recommendations>.

### Références

1. Haukka J, Suvisaari J, Lonnqvist J. Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2003 [cité le 23 mars 2016]; Geraadpleegd van: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.160.3.460>.
2. Bundy H, Stahl D, MacCabe JH. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives: Fertility in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123(2):98-106.
3. Vigod SN, Seeman MV, Ray JG, et al. Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009): A population-based study in Ontario, Canada. *Schizophr Res* 2012;139(1-3):169-75.

4. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet Lond Engl* 2014;384(9956):1789-99.
5. Howard LM. Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119(1):3-10.
6. McNeil TF, Kaij L, Malmquist-Larsson A. Pregnant women with nonorganic psychosis: life situation and experience of pregnancy. *Acta Psychiatr Scand* 1983;68(6):445-57.
7. Floyd RL, Decouff P, Hungerford DW. Alcohol use prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 1999;17(2):101-7.
8. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996;20(2):115-26.
9. Kelly-Weeder S, Cox CL. The impact of lifestyle risk factors on female infertility. *Women Health* 2006;44(4):1-23.
10. Wendell AD. Overview and Epidemiology of Substance Abuse in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(1):91-6.
11. Mohsin M, Bauman AE. Socio-demographic factors associated with smoking and smoking cessation among 426,344 pregnant women in New South Wales, Australia. *BMC Public Health* 2005;5:138.
12. Jaakkola N, Jaakkola MS, Gissler M, Jaakkola JJ. Smoking during pregnancy in Finland: determinants and trends, 1987-1997. *Am J Public Health* 2001;91(2):284-6.
13. Armstrong EM, Abel EL. Fetal alcohol syndrome: the origins of a moral panic. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf* 2000;35(3):276-82.
14. Taylor CL, Stewart R, Ogden J, et al. The characteristics and health needs of pregnant women with schizophrenia compared with bipolar disorder and affective psychoses. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2015 [cité le 23 mars 2016];15(1). Geraadpleegd van: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/15/88>.
15. O'Connor MJ, Kasari C. Prenatal alcohol exposure and depressive features in children. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(7):1084-92.
16. Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NAB, Hay AWM, White KLM, et al. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *J Epidemiol Community Health* 2014;68(6):542-9.
17. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet Lond Engl* 1973;302(7836):999-1001.
18. Mattson SN, Riley EP. Implicit and explicit memory functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 1999;5(5):462-71.
19. Hug TE, Fitzgerald KM, Cibis GW. Clinical and electroretinographic findings in fetal alcohol syndrome. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;4(4):200-4.
20. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann* 2010;41(4):241-50.
21. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception* 2011;84(5):478-85.
22. Spielvogel A, Wile J. Treatment and outcomes of psychotic patients during pregnancy and childbirth. *Birth Berkeley Calif* 1992;19(3):131-7.
23. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 21):10-5.
24. Meyer JM, Nasrallah HA. Medical illness and schizophrenia [Internet]. Washington, DC: American Psychiatric Pub.; 2009 [cité le 24 mars 2016]. Geraadpleegd van: <http://appi.org>.
25. Seeman MV. Clinical interventions for women with schizophrenia: pregnancy: Pregnancy in women with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127(1):12-22.
26. Seeman MV. Prevention inherent in services for women with schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2008;53(5):332-41.
27. Mastroiacovo P, Leoncini E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. *BioFactors Oxf Engl* 2011;37(4):272-9.
28. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(4):837-46.
29. Lee B-H, Kim Y-K, Park S-H. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(4):714-7.
30. Lu M-L, Shen WW, Chen C-H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(8):1978-81.
31. Byerly MJ, Marcus RN, Tran Q-V, et al. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res* 2009;107(2-3):218-22.
32. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinemia and antipsychotic treatment: a review and

- lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2012;26(5 Suppl):42–51.
33. Galbally M, redacteur. *Psychopharmacology and pregnancy: treatment efficacy, risks, and guidelines*. Heidelberg: Springer; 2014. 232 p.
  34. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995–2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(2):177–84.
  35. Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(1):74–87.
  36. Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006;38(2):90–6.
  37. Webb RT, Howard L, Abel KM. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004411.
  38. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007;30(3):247–64.
  39. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010;36(3):518–44.
  40. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1–13.
  41. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009;15(3):183–92.
  42. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharm Basel Switz* 2013;6(10):1221–86.
  43. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy Exposure to Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Aripiprazole and Risk of Congenital Malformations. A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116(4):315–20.
  44. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):279–88.
  45. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV, Henriksen TB. Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1999;175:239–45.
  46. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich L-A. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):79–91.
  47. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(7):715–21.
  48. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(4):444–9; quiz 546.
  49. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2008;192(5):333–7.
  50. Grof P, Robbins W, Alda M, Berghoefer A, et al. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000;61(1–2):31–9.
  51. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, et al. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry* 2011;168(11):1179–85.
  52. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 2:18–28.
  53. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):241–7.
  54. Morken N-H, Magnus P, Jacobsen B. Subgroups of preterm delivery in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(12):1374–7.
  55. Barnes TRE. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2011;25(5):567–620.
  56. Robinson GE. Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Thérapeutique Popul Pharmacologie Clin* 2012;19(3):e380–6.
  57. McCauley-Elson K, Gurvich C, Elson SJ, Kulkarni J. Antipsychotics in pregnancy. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2010;17(2):97–104.
  58. Naarding P, Beers E, Moleman P. *Molemans praktische psychofarmacologie*. Houten: Pregel; 2015.
  59. Lopez LV, Kane JM. Recommendations for the monitoring of serum concentrations of antipsychotic drugs in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2015;76(9):1249–50.
  60. Patteet L, Maudens KE, Stove CP, et al. The use of dried blood spots for quantification of 15 antipsychotics and 7 metabolites with ultra-high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal* 2015;7(6):502–11.
  61. Patteet L, Maudens KE, Vermeulen Z, et al. Retrospective evaluation of therapeutic drug monitoring of clozapine and norclozapine in Belgium using a multidrug UHPLC-MS/MS method. *Clin Biochem* 2014;47(18):336–9.
  62. Mendhekar DN, Sharma JB, Srilakshmi P. Use of aripiprazole during late pregnancy in a woman with psychotic illness. *Ann Pharmacother* 2006;40(3):575.
  63. Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C. Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disord* 2006;8(3):299–300.
  64. Mervak B, Collins J, Valenstein M. Case report of aripiprazole usage during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2008;11(3):249–50.
  65. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(3):317–22.
  66. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000;30(1):89–94.
  67. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(12):823–7.
  68. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2006;22(4):571–5.
  69. O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, Einarson A, Koren G. Does paroxetine cause cardiac malformations? *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC* 2008;30(8):696–701.
  70. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(3):159–70.
  71. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007;29(5):918–26.
  72. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74(4):e309–20.
  73. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(11):1002–12.
  74. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159(12):2055–61.
  75. Lennestål R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(6):607–13.
  76. Källén B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(4):312–6.
  77. Davidson S, Prokonov D, Taler M, et al. Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in utero on fetal growth: potential role for the IGF-I and HPA axes. *Pediatr Res* 2009;65(2):236–41.
  78. Galbally M, Lewis AJ, Lum J, Buist A. Serotonin discontinuation syndrome following in utero exposure to antidepressant medication: prospective controlled study. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43(9):846–54.
  79. Lewis AJ, Galbally M, Opie G, Buist A. Neonatal growth outcomes at birth and one month postpartum following in utero exposure to antidepressant medication. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44(5):482–7.
  80. Wisner KL, Appelbaum PS, Uhl K, Goldkind SF. Pharmacotherapy for depressed pregnant women: overcoming obstacles to gathering essential data. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(4):362–5.
  81. Palmsten K, Setoguchi S, Margulis AV, Patrick AR, Hernández-Díaz S. Elevated risk of preeclampsia in pregnant women with depression: depression or antidepressants? *Am J Epidemiol*. 15 mei 2012;175(10):988–97.
  82. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014;370(25):2397–407.
  83. Reis M, Källén B. Combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and sedatives/hypnotics during pregnancy: risk of relatively severe congenital malformations or cardiac defects. A register study. *BMJ Open* 2013;3(2).
  84. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356(26):2684–92.
  85. Schou M. Practical problems of lithium maintenance treatment. *Psychiatr Neurol Neurochir*. december 1973;76(6):511–22.
  86. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271(2):146–50.
  87. Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(3):425–37.
  88. McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2012;379(9817):721–8.
  89. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, et al. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005;162(11):2162–70.
  90. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 6):57–64; discussion 65.
  91. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet Lond Engl* 1992;339(8792):530–3.
  92. van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, et al. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 2012;88(6):375–8.
  93. El-Sayed YY. Obstetric and gynecologic care of women with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 8):S17–25.
  94. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009;27(4):993–1002.
  95. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33(2–3):145–58.
  96. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(9):981–90.
  97. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet Lond Engl* 1982;2(8304):937.
  98. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008;122(1):e223–31.
  99. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(5):444–50.
  100. Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med* 2009;71(2):235–42.
  101. Saatcioglu O, Tomruk NB. The use of electroconvulsive therapy in pregnancy: a review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2011;48(1):6–11.
  102. Richards DS. Is electroconvulsive therapy in pregnancy safe? *Obstet Gynecol*. augustus 2007;110(2 Pt 2):451–2.
  103. Herman NL, Li AT, Van Decar TK, et al. Transfer of methohexital across the perfused human placenta. *J Clin Anesth* 2000;12(1):25–30.
  104. Jauniaux E, Gulbis B, Shannon C, et al. Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. *Lancet Lond Engl* 1998;352(9124):290–1.
  105. Dong C, Anand KJS. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett*. 20 juni 2013;220(1):53–60.
  106. Hızlı Sayar G, Ozten E, Tuñan E, et al. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2014;17(4):311–5.
  107. Eryılmaz G, Sayar GH, Özten E, et al. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc* 2015;18(4):255–60.
  108. Hiemke C, Bauman P, Bergeman N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44(6):195–235.
  109. Newport D, Calamaras M, De Vane C, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007;164(8):1214–20.
  110. Lin H, Chen I, Lee H, et al. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res* 2010;116(1):55–60.

The work of the Belgian Discussion Board  
on AntiPsychotic Treatment is performed  
in scientific collaboration with  
the Janssen Academy.