

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 29 juin 2026
Par Mme Djouider Nourcine Taiba**

**PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES
CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

Membres du jury :

Président du jury et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Louis Cazin,
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique à la Faculté de pharmacie, Université de
Lille

Docteur ès sciences pharmaceutiques

Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar
Lambret de Lille (Centre de Lutte contre le Cancer des Hauts-de-France)

Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

Assesseur : Monsieur le Professeur Thierry DINE

Professeur des universités en Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille

Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Sophie Jammet

Docteur en pharmacie. Pharmacienne adjointe à Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Marc HAZZAN
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87

M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	

Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

À Monsieur le Professeur Cazin,
président du jury et directeur de cette thèse,

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail et d'en assurer la présidence.

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils avisés et votre soutien tout au long de ce projet.

À Monsieur le Professeur Dine,

Pour l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

Au Docteur Sophie Jammet, ma collègue,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury et merci pour votre temps et vos encouragements.

À ma maman,

Si je devais te résumer en une seule phrase, ce serait celle-ci : « Ce qui ne te tue pas te rend plus forte ». Ton amour, ton soutien et ta force m'ont permis d'avancer jusqu'au bout de ce parcours. Merci pour tous les sacrifices que tu as faits pour nous.

À mon père,

Pour ton soutien et ta présence tout au long de mon parcours. Merci pour tout l'engagement et le dévouement dont tu as fait preuve pendant toutes ces années d'études.

Papa, maman, j'espère être à la hauteur de votre fierté.

À ma grande sœur Samah, mon modèle,

Pour ton soutien et la force que tu m'apportes chaque jour.

À mon frère Ali,

Pour ton soutien tout au long de mon parcours.

À ma petite sœur et future consœur, Mayessane,

Je suis tellement reconnaissante de t'avoir à mes côtés. Tu as toujours été d'un grand soutien depuis le début de mon parcours. Je te souhaite beaucoup de courage pour la suite de tes études.

À mon mari Hamadi,

Merci pour ton soutien, ta patience et tous les moments partagés à mes côtés.

À mes deux neveux, Heythem et Mounib, et à mes deux nièces, Bochra et Amélia,

Vous pouvez désormais m'appeler « Tata Docteur » !

À mes meilleures amies, Manicha et Meriem, mes sœurs de cœur et consœurs,

Depuis les premiers jours à la faculté jusqu'à la soutenance de cette thèse, nous avons traversé tant de moments ensemble, deux années de PACES, des partiels et des rattrapages... et malgré tout, nous avons réussi. Nous pouvons être fières de nous.

Vous avez toujours été à mes côtés. À travers les épreuves, notre amitié n'a cessé de se renforcer.

À tous,

Merci d'avoir contribué, chacun à votre manière, à l'aboutissement de cette thèse.

Liste des figures

Figure 1 : Effets de la thalidomide [2].	19
Figure 2 : Schéma de la circulation placentaire, illustrant le sinus marginal, le chorion, l'amnios, le trophoblaste ainsi que les artères et la veine ombilicales du cordon [10].	31
Figure 3 : Risques liés à l'exposition de l'enfant à naître au médicament en fonction du terme de la grossesse [17].	37
Figure 4 : Les risques pour l'enfant selon la période de la grossesse [21].	41
Figure 5 : Fentes labiales et palatines. A : fente unilatérale de la lèvre ; B : fente unilatérale de la lèvre et du palais ; C : fente palatine ; D : lèvre fendue sous-muqueuse [30].	45
Figure 6 : Principales caractéristiques de l'hypotonie néonatale (« floppy infant ») [32].	46
Figure 7 : Spina bifida [55].	74
Figure 8 : Malformations des membres observées après une exposition au valproate [56].	75
Figure 9 : Comparaison entre crâne d'un enfant normal et crâne d'un enfant atteint de trigonocéphalie [57].	75
Figure 10 : Caractéristiques faciales associées à l'exposition au valproate à différents âges [56].	76
Figure 11 : Nouveau-né présentant une microcéphalie congénitale [60].	82

Table des matières

Remerciements	13
Liste des figures	15
Table des matières.....	16
Introduction.....	19
Partie I : Contexte général	21
Chapitre 1 : Physiologie de la grossesse.....	21
1.1 Modifications physiologiques chez la femme enceinte.....	21
1.1.1 Changements hormonaux	21
1.1.2 Changements métaboliques	23
1.2 Les conséquences de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments	27
1.2.1 L'absorption	27
1.2.2 La distribution	27
1.2.3 Le métabolisme	28
1.2.4 L'élimination	29
1.3 Le passage transplacentaire et cinétique des médicaments au sein de l'unité fœto-placentaire	30
1.3.1 Placenta.....	30
1.3.2 Passage placentaire	33
1.4 Impacts potentiels des substances exogènes sur le développement embryonnaire	36
1.4.1 Généralités sur la chronologie du développement embryo-fœtal	36
1.4.2 Tératogénicité	37
1.4.3 Fœtotoxicité	38
1.4.4 Effets indésirables néonataux.....	39
1.4.5 Effets à long terme sur le développement neurologique	40
Partie II : Troubles psychiatriques pendant la grossesse et leur prise en charge.....	42
Chapitre 2 : Prise en charge des troubles anxieux pendant la grossesse	42

2.1 Anxiété pendant la grossesse.....	42
2.2 Prise en charge médicamenteuse	43
2.2.1 Benzodiazépines	43
2.2.2 Antihistaminiques.....	47
2.3 Recommandations officielles.....	50
Chapitre 3 : Prise en charge des troubles dépressifs pendant la grossesse.....	51
3.1 Dépression pendant la grossesse	51
3.2 Stratégies thérapeutiques.....	53
3.2.1 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	53
3.2.2 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa).....	56
3.2.3 Tricycliques (ATC).....	58
3.2.4 IMAO.....	59
3.3 Recommandations officielles.....	61
Chapitre 4 : Troubles psychotiques et schizophrénie pendant la grossesse	63
4.1 Prévalence et évolution pendant la grossesse	63
4.2 Prise en charge thérapeutique	64
Antipsychotiques.....	64
4.3 Recommandations officielles.....	66
Chapitre 5 : Troubles bipolaires pendant la grossesse	67
5.1 Généralités sur les troubles bipolaires pendant la grossesse	67
5.2 Prise en charge thérapeutique	68
5.2.1 Thymorégulateurs.....	68
5.2.2 Antipsychotiques.....	87
Partie III : Prise en charge à l'officine et rôles du pharmacien	88
Chapitre 6 : Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge des femmes enceintes sous psychotropes	88
6.1. Suivi et coordination avec les autres professionnels de santé.....	88

6.1.1 Un acteur pivot de la prise en charge coordonnée	89
6.1.2 Communication interprofessionnelle.....	89
6.1.3 Prévention des risques liés aux psychotropes.....	90
6.2 Ressources et outils à disposition du pharmacien	91
6.2.1 Bases de données médicamenteuses.....	91
6.2.2 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).....	92
6.2.3 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)	93
6.3 Soutien à l'adhésion thérapeutique	94
6.3.1 Entretien pharmaceutique court et adhésion thérapeutique	94
6.3.2 Apport de l'éducation thérapeutique du patient (ETP)	96
Conclusion	99
Annexes.....	100
Bibliographie.....	104

Introduction

La grossesse correspond à une période particulière de la vie d'une femme, caractérisée par d'importantes modifications physiologiques, métaboliques et psychiques. Bien qu'il s'agisse d'un phénomène naturel, elle constitue néanmoins une phase de vulnérabilité spécifique, aussi bien pour la mère que pour le fœtus. Dans ce contexte, l'exposition aux médicaments pendant la grossesse constitue un enjeu majeur de santé publique, de nombreuses substances étant susceptibles de franchir la barrière placentaire et d'induire des effets potentiellement délétères sur le développement embryonnaire et fœtal.

L'histoire de la pharmacologie périnatale a été profondément marquée par le scandale de la thalidomide au début des années 1960. Commercialisé comme sédatif et antiémétique chez la femme enceinte pour traiter notamment les nausées gravidiques, ce médicament s'est révélé responsable de milliers de malformations congénitales sévères, en particulier des phocomélies caractérisées par une réduction majeure voire, une absence des membres. On estime que plus de 10 000 enfants dans le monde ont été touchés [1]. Ce drame sanitaire a mis en lumière la vulnérabilité extrême de l'embryon durant la période d'organogenèse et a profondément transformé la réglementation du médicament, conduisant au renforcement des exigences en matière d'études précliniques de tératogénicité, de pharmacovigilance et d'évaluation du rapport bénéfice-risque chez la femme enceinte.

Les conséquences dramatiques de l'exposition à la thalidomide sur le développement embryonnaire sont illustrées dans la figure 1.



Figure 1 : Effets de la thalidomide [2].

Depuis cet événement fondateur, la prescription médicamenteuse pendant la grossesse s'inscrit dans une démarche de prudence raisonnée. Toutefois, l'absence de traitement peut également exposer à des risques significatifs, notamment en cas de pathologies psychiatriques. Les troubles anxieux, dépressifs, bipolaires ou psychotiques peuvent avoir des conséquences délétères sur le déroulement de la grossesse, l'issue obstétricale et le développement de l'enfant, lorsqu'ils ne sont pas pris en charge de manière adéquate.

Les psychotropes occupent ainsi une place particulière dans la thérapeutique périnatale : leur utilisation doit concilier la stabilité psychique maternelle, essentielle au bon déroulement de la grossesse, avec la prévention des risques tératogènes, fœtotoxiques, néonataux et neurodéveloppementaux. Les modifications physiologiques propres à la grossesse influencent en outre la pharmacocinétique de ces médicaments, rendant parfois nécessaire un ajustement des posologies et une surveillance renforcée.

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien apparaît central. Interlocuteur de proximité, acteur de la sécurisation du circuit du médicament et du conseil aux patientes, il participe à la prévention des expositions inappropriées et au soutien de l'adhésion thérapeutique.

Cette thèse a pour objectif d'analyser les enjeux liés à la prescription des psychotropes chez la femme enceinte. Après un rappel du contexte physiologique et pharmacologique de la grossesse, nous étudierons les principales classes de psychotropes utilisées pendant cette période ainsi que leurs risques potentiels. Enfin, nous aborderons la prise en charge à l'officine et le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des femmes enceintes présentant des troubles psychiatriques.

Partie I : Contexte général

Chapitre 1 : Physiologie de la grossesse

1.1 Modifications physiologiques chez la femme enceinte

1.1.1 Changements hormonaux

La grossesse est un état physiologique caractérisé par une profonde réorganisation hormonale, indispensable à l'implantation embryonnaire, au maintien de la gestation et à la préparation à l'accouchement. Ces ajustements endocriniens débutent dès les premiers jours suivant la fécondation et se poursuivent jusqu'au post-partum.

1.1.1.1 hCG et maintien du corps jaune gravidique

Après la fécondation, l'embryon migre vers l'utérus et s'implante dans l'endomètre. À ce stade, les trophoblastes, cellules à l'origine du futur placenta, commencent à sécréter une hormone spécifique de la grossesse : la gonadotrophine chorionique humaine (*hCG*).

La hCG appartient à la famille des glycoprotéines gonadotropes, celles-ci sont constituées de deux sous-unités, dont l'une est commune à toutes et l'autre spécifique à chaque hormone. La hCG est produite principalement au cours du premier trimestre de la grossesse, période où elle agit comme une « super LH » (hormone lutéinisante) en se liant aux récepteurs de la LH sur le corps jaune, afin de maintenir l'endomètre dans un état favorable à la gestation et d'inhiber la reprise du cycle menstruel.

La production de hCG commence dès le 7^e jour après la fécondation, augmente de manière exponentielle en doublant toutes les 48 à 72 heures, et atteint un pic vers la 10^e semaine d'aménorrhée (SA). Elle est détectable dans le sang et les urines maternels dès le 10^e jour, ce qui en fait un marqueur de référence pour le diagnostic précoce de grossesse. Ensuite, ses niveaux déclinent progressivement et se stabilisent jusqu'à la fin de la grossesse, avant de disparaître quelques jours après l'accouchement.

À partir de la 6^e SA, le placenta en formation prend progressivement le relais de la production hormonale, tandis que le corps jaune s'atrophie.

1.1.1.2 Progestérone et œstrogènes : piliers de la gestation

Au début de la grossesse, la progestérone est principalement produite par le corps jaune gravidique sous l'influence de la hCG, assurant ainsi la préparation et le maintien de l'endomètre pour l'implantation et la croissance embryonnaire. À partir de la 10^e à 12^e SA, le placenta prend complètement le relais, assurant une production suffisante de progestérone pour soutenir la grossesse jusqu'à son terme. Cette hormone agit à plusieurs niveaux : elle favorise l'épaississement et la vascularisation de l'endomètre, inhibe les contractions utérines en réduisant l'expression des récepteurs de l'ocytocine, et participe au développement des glandes mammaires [3].

Les œstrogènes (essentiellement l'estradiol, mais aussi l'estrone et l'estriol) augmentent progressivement jusqu'au terme. Synthétisés dans un premier temps par le corps jaune puis par le placenta, ils contribuent au développement du myomètre, à l'augmentation du débit sanguin utéro-placentaire, ainsi qu'à la maturation des glandes mammaires. L'estriol devient l'œstrogène prédominant en fin de grossesse grâce à l'unité fœto-placentaire. Les œstrogènes préparent également l'utérus à l'accouchement en induisant l'expression des récepteurs de l'ocytocine.

1.1.1.3 Ocytocine et prostaglandines : déclenchement du travail

À l'approche du terme, une cascade hormonale complexe prépare l'utérus au travail. La sensibilité du myomètre à l'ocytocine augmente grâce à l'action des œstrogènes, qui stimulent l'expression des récepteurs spécifiques à cette hormone. L'ocytocine, sécrétée par la neurohypophyse (post-hypophyse), est l'hormone clé du déclenchement des contractions utérines.

Son action est initiée par le réflexe de Ferguson, un réflexe neuroendocrinien déclenché par la pression exercée par la présentation fœtale sur le col de l'utérus. Cette stimulation mécanique active les récepteurs sensoriels du col, lesquels transmettent l'information aux noyaux hypothalamiques, entraînant la libération d'ocytocine dans la circulation maternelle. Cette dernière agit sur le muscle utérin en activant la voie de la phospholipase C, ce qui augmente la concentration intracellulaire de calcium et initie la contraction musculaire.

Les prostaglandines, notamment PGE2 et PGF2 α , jouent un rôle synergique avec l'ocytocine. Leur concentration dans le liquide amniotique et les tissus utérins augmente en fin de grossesse. Elles contribuent à la maturation cervicale (en modifiant la composition du collagène) et renforcent l'activité contractile du myomètre. Leur synthèse est stimulée par la

distension de l'utérus et du col, renforçant ainsi le cercle vertueux qui mène à l'accouchement. Après la naissance, l'ocytocine reste active et favorise la rétraction de l'utérus (involution utérine), limitant le risque d'hémorragie du post-partum. Elle participe également au réflexe d'éjection lactée.

1.1.1.4 Prolactine et hormone lactogène placentaire : régulation de la lactation

La prolactine, sécrétée par l'adénohypophyse, augmente progressivement tout au long de la grossesse, atteignant des niveaux maximaux en fin de gestation. Elle est essentielle pour le développement des glandes mammaires et la maturation des cellules épithéliales mammaires, préparant le sein à la lactation.

Cependant, l'initiation de la lactation (lactogénèse) est inhibée pendant la grossesse par les hormones stéroïdiennes placentaires (progestérone et œstrogènes) et modulée par l'hormone lactogène placentaire (HPL). La HPL, produite par le placenta, contribue au métabolisme maternel (augmentation de la lipolyse et modulation de la glycémie pour soutenir le fœtus) et régule l'action lactogène afin d'éviter une sécrétion lactée prématurée.

Après l'accouchement, la chute rapide des stéroïdes et la fin de l'action de la HPL permettent à la prolactine de déclencher la lactogénèse. La galactopoïèse (maintien de la production de lait) dépend ensuite d'un réflexe neuro-hormonal : la succion du nourrisson stimule l'adénohypophyse, maintenant la sécrétion de prolactine et assurant la continuité de la lactation.

Enfin, la prolactine contribue également à l'anovulation post-partum, retardant la reprise des cycles menstruels pendant l'allaitement [4].

1.1.2 Changements métaboliques

1.1.2.1 Modification du métabolisme glucidique

Au cours de la première moitié de la grossesse, on observe une augmentation de l'insulinémie et une amélioration de la sensibilité à l'insuline, ce qui conduit à une légère diminution de la glycémie.

En revanche, durant la seconde moitié de la gestation, une insulino-résistance physiologique s'installe progressivement, sous l'effet des hormones placentaires telles que la HPL et la progestérone, ainsi que de l'augmentation des taux de cortisol et de leptine. Cette

insulinorésistance a un rôle adaptatif en réduisant la tolérance au glucose maternel afin d'assurer un apport énergétique constant au fœtus. Elle peut également influencer la pharmacocinétique des médicaments, notamment ceux métabolisés par le foie, tels que les hypoglycémifiants et certains psychotropes.

En réponse à cette insulinorésistance, le pancréas maternel augmente sa sécrétion d'insuline, conduisant à un hyperinsulinisme compensateur destiné à maintenir une euglycémie. Lorsque cette adaptation pancréatique est insuffisante, un diabète gestationnel peut apparaître, exposant la mère et le fœtus à des complications métaboliques et périnatales [5]. En France, selon l'Enquête nationale périnatale, la fréquence de cette pathologie était estimée à 16,4 % des grossesses en 2021 [6].

1.1.2.2 Modification du métabolisme lipidique

Au cours de la grossesse, des modifications profondes du métabolisme lipidique surviennent afin de répondre aux besoins énergétiques croissants de la mère, du fœtus et du placenta.

Dès le deuxième trimestre, on observe une augmentation progressive des concentrations plasmatiques de cholestérol total, de triglycérides et de phospholipides. Cette hyperlipidémie physiologique est principalement induite par les hormones placentaires, notamment les œstrogènes, la progestérone, la HPL et le cortisol, qui modifient le métabolisme hépatique et la sensibilité à l'insuline.

Les triglycérides plasmatiques augmentent de manière marquée. Cette élévation est due à une stimulation de la lipogenèse hépatique et à une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) dans le tissu adipeux, entraînant une moindre utilisation périphérique des lipides.

Dans le tissu adipeux maternel, on assiste à une accumulation progressive de réserves lipidiques au cours des deux premiers trimestres, constituant une réserve énergétique essentielle pour les besoins métaboliques de la fin de grossesse (croissance fœtale rapide, développement du placenta) et surtout pour la lactation.

En fin de gestation, une transition métabolique s'opère : la lipolyse devient prédominante, mobilisant les graisses stockées pour couvrir les besoins énergétiques accrus. Cela conduit à une élévation des acides gras libres circulants, disponibles pour la mère comme pour le fœtus.

Cette hyperlipidémie physiologique, généralement transitoire, revient à la normale dans les semaines suivant l'accouchement. Toutefois, elle peut influencer la distribution des

médicaments lipophiles, notamment certains psychotropes fortement liés aux lipoprotéines plasmatiques.

1.1.2.3 Modification du métabolisme protéique

La grossesse induit des modifications complexes du métabolisme protéique, visant à soutenir la croissance fœtale et les adaptations physiologiques maternelles. Dès le début de la grossesse, une conservation accrue des protéines est observée, avec une mobilisation limitée des réserves protéiques. Cette phase précoce est caractérisée par une augmentation de la synthèse protéique et une réduction du catabolisme, favorisant ainsi la formation des tissus fœtaux et la préparation de l'organisme maternel aux besoins accrus en protéines au cours des trimestres suivants.

Au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse, notamment à partir du deuxième trimestre, les besoins en acides aminés essentiels augmentent pour soutenir la croissance rapide du fœtus, le développement placentaire et l'augmentation de la masse tissulaire maternelle. Cette période est marquée par une mobilisation progressive des acides aminés à partir des protéines corporelles maternelles, notamment dans les muscles et les tissus conjonctifs, afin de répondre aux exigences métaboliques accrues. Certains acides aminés (alanine, glutamine) jouent également un rôle énergétique pour le fœtus et le placenta.

Les hormones placentaires, telles que la HPL, la progestérone et le cortisol, jouent un rôle clé dans la régulation du métabolisme protéique. Elles modulent l'expression des gènes impliqués dans la synthèse et la dégradation des protéines, influençant ainsi la balance azotée et la disponibilité des acides aminés pour le fœtus.

Il est essentiel de maintenir un apport adéquat en protéines et en acides aminés essentiels durant la grossesse pour soutenir ces processus métaboliques et prévenir les complications. Une nutrition appropriée, incluant des sources de protéines de haute qualité, est cruciale pour assurer une croissance fœtale optimale et une santé maternelle durable.

La grossesse induit également une diminution progressive de la concentration plasmatique en albumine, liée à l'hémodilution et à l'augmentation du volume sanguin maternel. Cette modification influence la liaison plasmatique de nombreux médicaments, notamment des psychotropes lipophiles fortement liés aux protéines.

Ces modifications métaboliques, associées aux adaptations hormonales précédemment décrites, influencent profondément la pharmacocinétique des médicaments pendant la

grossesse. Elles interagissent notamment avec les mécanismes de passage placentaire et la distribution des substances dans l'unité fœto-placentaire.

1.2 Les conséquences de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments

La pharmacocinétique des médicaments comprend quatre grandes étapes : absorption, distribution, métabolisme et élimination. Les modifications physiologiques observées durant la grossesse affectent chacune de ces phases, entraînant des variations parfois significatives dans le devenir des médicaments et nécessitant une réévaluation de leurs posologies chez la femme enceinte.

1.2.1 L'absorption

L'absorption des médicaments administrés par voie orale est soumise à plusieurs changements. Les nausées et vomissements fréquents au premier trimestre peuvent réduire l'absorption effective. De plus, l'augmentation de la progestérone ralentit la motilité gastro-intestinale et allonge le temps de vidange gastrique et intestinal [7].

La diminution de l'acidité gastrique (élévation du pH) altère l'ionisation de nombreux principes actifs et peut entraîner une diminution d'absorption des acides faibles.

1.2.2 La distribution

Les adaptations physiologiques de la grossesse incluent une expansion du volume plasmatique d'environ 50 % entraînant une dilution des médicaments [7].

L'hypoalbuminémie due à cette augmentation du volume plasmatique réduit la liaison aux protéines plasmatiques, augmentant la fraction libre et donc active des médicaments [7]. Cependant, cette fraction libre est également davantage disponible pour biotransformation hépatique, la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire, ce qui conduit le plus souvent à un effet net minimal, les concentrations de médicaments libres restant globalement inchangées. De manière générale, les diverses modifications obstétricales des paramètres de distribution se compensent le plus souvent et n'entraînent pas d'impact clinique significatif dans la majorité des cas [7].

1.2.3 Le métabolisme

Le métabolisme des médicaments repose sur différentes voies enzymatiques dont le rôle principal est de faciliter leur élimination. Durant la grossesse, l'activité enzymatique hépatique est généralement augmentée sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone [7]. Le métabolisme se divise en deux phases :

- **La phase I** comprend des modifications chimiques telles que l'oxydation, la réduction, l'hydrolyse ou la cyclisation.
- **La phase II** correspond à des réactions de conjugaison où des fragments comme des sucres, des sulfates ou des acides aminés sont ajoutés. Ces réactions ont principalement lieu au niveau hépatique.

Le métabolisme de phase I est principalement assuré par les enzymes du cytochrome P450. La grossesse entraîne des modifications significatives de l'activité enzymatique hépatique, ce qui influence fortement la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces enzymes, notamment plusieurs psychotropes.

Certaines isoenzymes voient leur activité induite, accélérant ainsi le métabolisme de certains psychotropes et entraînant une diminution de leurs concentrations plasmatiques [7]. Par exemple, le métabolisme de la quétiapine (substrat du CYP3A4) peut augmenter au cours de la grossesse, provoquant une baisse des concentrations plasmatiques pouvant atteindre 70 % au troisième trimestre. Dans le même contexte, des médicaments comme la venlafaxine, la paroxétine ou la rispéridone (substrats du CYP2D6) présentent également une diminution de leurs concentrations plasmatiques. Des diminutions similaires ont été observées pour d'autres antipsychotiques comme l'aripiprazole, métabolisé par les CYP3A4 et CYP2D6 [7].

Le métabolisme de phase II repose sur des réactions de conjugaison, telles que la glucuronidation, la sulfatation, l'acétylation ou la méthylation, qui augmentent l'hydrosolubilité des médicaments et facilitent leur élimination rénale ou biliaire [7].

La glucuronidation est l'une des réactions de phase II les plus courantes. Elle est catalysée par l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT), dont l'activité est augmentée durant la grossesse. C'est le cas, par exemple, de la lamotrigine qui subit une N-glucuronidation importante principalement via UGT1A4, entraînant une baisse progressive de ses concentrations plasmatiques. Cette diminution peut conduire à une réapparition des troubles

neurologiques ou psychiques dès le premier trimestre, justifiant une surveillance clinique attentive et, si nécessaire, une augmentation de la posologie. Après l'accouchement, le métabolisme revient rapidement à la normale ; si les doses ne sont pas réduites, le risque de surdosage est élevé [7].

1.2.4 L'élimination

L'élimination des médicaments s'effectue principalement par deux voies : urinaire et biliaire, la voie urinaire étant largement prédominante. Pendant la grossesse, l'augmentation du débit rénal et de la filtration glomérulaire entraîne une excrétion accrue de la fraction libre des médicaments éliminés par voie rénale dès le premier trimestre, ce qui peut provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de certains traitements [7].

Le lithium, un médicament à marge thérapeutique étroite, constitue un exemple classique de médicament concerné par cette augmentation de l'élimination rénale. Il est filtré de manière inchangée au niveau glomérulaire. L'augmentation de la filtration glomérulaire au cours de la grossesse peut réduire significativement les concentrations plasmatiques, avec une augmentation de 30 à 50 % de l'élimination rénale. À l'inverse, dans le post-partum immédiat, si la posologie n'est pas ajustée, le retour rapide de la fonction rénale à la normale peut provoquer un risque d'intoxication maternelle lié à la hausse brutale des lithiémies [7].

Les principales modifications pharmacocinétiques induites par la grossesse et leurs conséquences potentielles sur l'exposition aux médicaments sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

Modification pharmacocinétique durant la grossesse	Exemples de psychotropes concernés	Conséquences
Induction de la métabolisation via CYP3A4	Quetiapine, Aripiprazole	Diminution des concentrations plasmatiques —> Réajustement des posologies pendant grossesse parfois nécessaire
Induction de la métabolisation via CYP2D6	Paroxétine, Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine, Sertraline, Venlafaxine	
Induction de la métabolisation via CYP3A4 et CYP2D6	Aripiprazol	
Augmentation de l'élimination rénale	Lithium	

Tableau 1 : Conséquences des modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse sur certains psychotropes

1.3 Le passage transplacentaire et cinétique des médicaments au sein de l'unité fœto-placentaire

1.3.1 Placenta

1.3.1.1 Structure

Le placenta est un organe discoïde et transitoire, propre aux mammifères, qui apparaît très tôt au cours de la grossesse. Il se développe à partir du trophoblaste et assure, dès les premières semaines, un rôle vital dans la croissance et la survie embryonnaire et fœtale.

Sur le plan histologique, il est constitué d'un réseau complexe de villosités chorioniques, baignant dans la chambre intervillieuse remplie de sang maternel. La barrière placentaire est principalement formée par le syncytiotrophoblaste (couche multinucléée en contact direct avec le sang maternel), le cytotrophoblaste et l'endothélium des capillaires fœtaux. Cette organisation confère au placenta une vasculature dense et dynamique, garantissant l'efficacité des échanges materno-fœtaux [8,9].

L'organisation anatomique du placenta ainsi que les principaux éléments impliqués dans la circulation materno-fœtale sont représentés dans la figure 2.

Au fur et à mesure de la gestation, l'épaisseur de cette barrière diminue et la surface d'échange s'accroît, ce qui favorise une perméabilité accrue pour certaines substances.

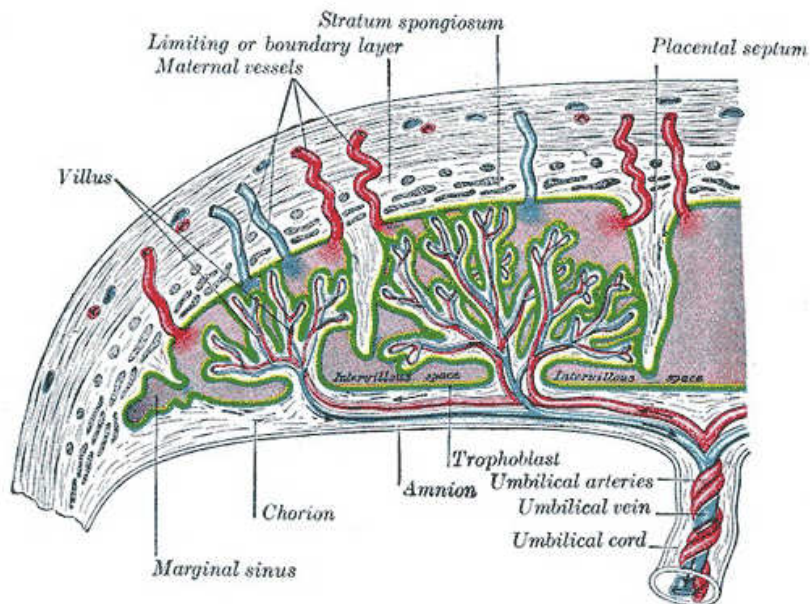


Figure 2 : Schéma de la circulation placentaire, illustrant le sinus marginal, le chorion, l'amnios, le trophoblaste ainsi que les artères et la veine ombilicales du cordon [10].

1.3.1.2 Fonctions

Fonctions d'échange

Le placenta constitue un organe de transport sélectif, permettant le passage d'oxygène, de dioxyde de carbone, d'eau, d'électrolytes, de glucose, d'acides aminés et de lipides. Ces échanges sont essentiels au développement fœtal et s'adaptent aux besoins croissants de la grossesse [8].

Échanges gazeux : l'oxygène diffuse passivement du sang maternel vers le sang fœtal, grâce au gradient de pression et à l'affinité élevée de l'hémoglobine fœtale (HbF). Le CO_2 , plus concentré dans le compartiment fœtal, diffuse en sens inverse. Ce mécanisme confère au placenta une fonction respiratoire comparable à celle d'un « poumon fœtal » [6].

Échanges nutritionnels :

- Le glucose traverse la barrière placentaire par transport facilité via GLUT1 et constitue la principale source énergétique du fœtus [8].
- Les acides aminés sont transférés activement, participant à la synthèse protéique fœtale.

- Les lipides passent sous forme d'acides gras libres et certains, tels que le DHA, sont essentiels au développement cérébral [8].
- Les vitamines et minéraux suivent des mécanismes spécifiques : les vitamines hydrosolubles passent plus facilement, tandis que les vitamines liposolubles nécessitent des transporteurs ; le fer et le calcium sont transférés activement [11].

Fonctions endocrines

Le placenta agit également comme une glande endocrine transitoire. Il produit une large variété d'hormones indispensables au maintien de la grossesse et à l'adaptation métabolique maternelle.

Parmi ces hormones :

- hCG : assure le maintien du corps jaune dans les premiers stades de la grossesse
- hPL (hormone lactogène placentaire) : influence le métabolisme maternel, notamment en modulant l'insulinorésistance pour assurer une fourniture de glucose au fœtus
- hormones stéroïdiennes : la progestérone et les œstrogènes (estradiol, estrone, estriol)

Fonctions immunitaires et protectrices

Le placenta joue un rôle clé dans l'établissement d'un état de tolérance immunitaire materno-fœtale. L'expression d'HLA-G par les cellules trophoblastiques, ainsi que l'activité immunosuppressive de l'enzyme IDO (indoléamine 2,3-dioxygénase), contribuent à éviter le rejet immunitaire du fœtus.

Par ailleurs, bien qu'il constitue une barrière protectrice contre certains agents pathogènes et substances toxiques, cette protection reste incomplète : plusieurs virus (comme le VIH ou le CMV) et certains médicaments peuvent la franchir [12].

1.3.2 Passage placentaire

1.3.2.1 Mécanismes de passage des substances à travers la barrière placentaire

Diffusion passive

C'est le mode de transfert le plus fréquent pour les petites molécules non ionisées. Il ne requiert aucun apport en énergie, et le transfert se fait selon le gradient de concentration [8].

Diffusion facilitée

Elle implique des transporteurs membranaires (canaux, transporteurs), mais sans consommation d'énergie. Ce mécanisme est souvent employé pour les molécules polaires ou peu lipophiles, par exemple le glucose (GLUT), certaines vitamines ou les acides aminés [8].

Transport actif

Cette voie nécessite de l'énergie (ATP) et permet le transfert contre gradient. Elle concerne les ions, les acides aminés essentiels, certains micronutriments et certains transporteurs de xénobiotiques (influx ou efflux). Toutefois, peu de médicaments utilisent ce mécanisme de façon prédominante [11].

Endocytose / transcytose

Processus par lequel une cellule intègre des molécules ou des particules du milieu extérieur, par repli de sa membrane qui forme alors une vésicule interne capable de se déplacer dans la cellule. Ce mécanisme concerne surtout le transfert d'immunoglobulines, de molécules volumineuses ou de protéines [13].

Pinocytose

Sous-catégorie d'endocytose, la pinocytose (ou « ingestion liquide ») permet la capture de fluides extracellulaires et des molécules dissoutes sans liaison à un récepteur spécifique. Elle contribue au transfert de macromolécules hydrosolubles, notamment dans le contexte immunitaire ou de transport de protéines plasmatiques [11].

1.3.2.2 Facteurs influençant le passage des médicaments

Le passage d'un médicament du compartiment maternel au compartiment fœtal dépend d'un ensemble de facteurs, moléculaires, placentaires, maternels et fœtaux, qui modulent l'efficacité et l'ampleur du transfert :

Caractéristiques physico-chimiques de la molécule :

- Masse moléculaire : les médicaments de faible poids moléculaire (souvent < 500–600 Da) traversent plus facilement la barrière [8].
- Lipophilie / coefficient de partage lipide-eau : plus un médicament est lipophile, plus son passage par diffusion passive est favorisé [8].
- Ionisation (pKa) / pH : l'état d'ionisation modifie la perméabilité membranaire. En général, la forme non ionisée traverse plus facilement les membranes lipidiques. Le gradient de pH entre la circulation maternelle et fœtale (acidose relative fœtale) peut favoriser le piégeage des molécules faibles basiques dans le compartiment fœtal [6].
- Liaison aux protéines plasmatiques : seules les fractions libres (non liées) peuvent diffuser. Une forte liaison aux protéines limite donc le passage [8].

Facteurs placentaires :

- Évolution de la morphologie placentaire : diminution de l'épaisseur de la barrière, augmentation de la surface d'échange et du flux sanguin utéro-placentaire au cours de la gestation favorisent le transfert.
- Expression des transporteurs et enzymes : les niveaux d'expression des transporteurs (efflux/influx) et des enzymes métaboliques placentaires varient selon le stade de la grossesse, modulant le transfert médicamenteux [11].

- Métabolisme placentaire : le placenta possède des enzymes de phase I (CYP) et de phase II (conjugaison) qui peuvent métaboliser les médicaments ou les activer/inactiver avant qu'ils n'atteignent le fœtus [8].
- Transporteurs d'efflux (pompes) : comme mentionné, les pompes telles que P-gp, BCRP ou MRP peuvent limiter l'entrée fœtale de certaines substances en les éliminant vers la circulation maternelle [8].

Facteurs maternels et fœtaux :

- Hypoalbuminémie maternelle (diminution des protéines plasmatiques) : cela augmente la fraction libre du médicament, ce qui peut accroître le transfert vers le fœtus [14].
- Gradient de concentration : plus la concentration maternelle est élevée par rapport au fœtal, plus le transfert est favorisé (selon la loi de diffusion).
- Métabolisme fœtal / élimination fœtale : une fois le médicament dans la circulation fœtale, il peut être métabolisé ou excrété (ex. : via le foie fœtal, rein fœtal, circulation placent-fœtale), ce qui influence le gradient de concentration [14].
- Différences de liaison aux protéines fœtales : la liaison aux protéines dans le sang fœtal peut différer de celle dans le sang maternel, ce qui modifie la fraction libre, influençant le transfert net [15].

Par conséquent, les médicaments lipophiles, de faible poids moléculaire, faiblement liés aux protéines plasmatiques et non ionisés traversent souvent mieux le placenta. Toutefois, ces tendances peuvent être modulées ou contrecarrées par les transporteurs d'efflux, le métabolisme placentaire, ou des facteurs physiologiques (flux, surface, épaisseur).

1.4 Impacts potentiels des substances exogènes sur le développement embryonnaire

1.4.1 Généralités sur la chronologie du développement embryo-fœtal

Le développement prénatal humain s'étend sur environ 38 semaines après la fécondation et correspond à une succession finement orchestrée d'événements cellulaires, moléculaires et morphogénétiques, permettant la transformation progressive d'un zygote unicellulaire en un organisme multicellulaire complexe [16].

On distingue généralement trois grandes périodes :

- **La période embryonnaire** (0 à 8 semaines post-fécondation) inclut la phase pré-implantatoire durant les 15 premiers jours, suivie de la gastrulation à partir de la troisième semaine, la formation des feuillets embryonnaires, ainsi que l'organogenèse et la morphogenèse qui commencent dès la quatrième semaine. La période comprise entre le 13^e et le 56^e jour correspond à une phase critique du développement embryonnaire. Au cours de cette étape, les processus d'organogenèse rendent l'embryon particulièrement sensible aux agressions environnementales ou médicamenteuses car les structures fondamentales des organes sont en cours de mise en place [17].
- **La période fœtale** (à partir de la 9^e semaine jusqu'à la naissance) est caractérisée par une croissance somatique rapide et la maturation fonctionnelle des organes déjà formés. Les expositions délétères durant cette période affectent surtout la fonction et la croissance des organes plutôt que leur structure, et peuvent induire des retards de croissance, des dysfonctions métaboliques ou des altérations neurodéveloppementales à long terme [17].
- **La période périnatale** correspond à la fin de la grossesse et aux premiers jours de vie du nouveau-né. Le risque néonatal concerne principalement les médicaments administrés durant la dernière semaine précédant l'accouchement, voire dans les dernières heures. Le nouveau-né peut alors présenter une imprégnation médicamenteuse, correspondant à la persistance de la molécule dans son organisme au moment de la naissance. Cette situation peut se traduire par la survenue d'effets indésirables néonataux liés à l'exposition directe à la

substance, mais également par l'apparition d'un syndrome de sevrage après l'interruption brutale de l'exposition [17].

Ces différents risques, en fonction du terme de la grossesse, sont illustrés dans la figure 3.

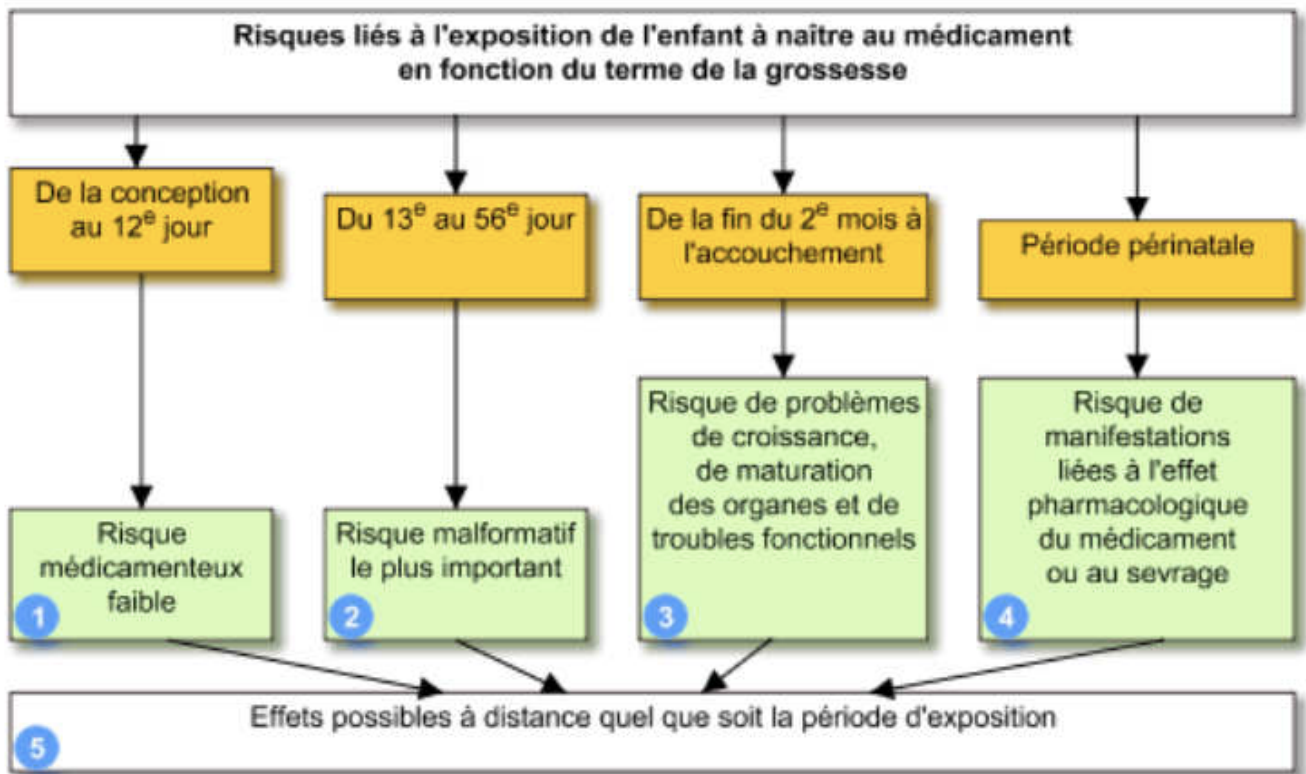


Figure 3 : Risques liés à l'exposition de l'enfant à naître au médicament en fonction du terme de la grossesse [17].

1.4.2 Tératogénicité

1.4.2.1 Définition et principes de la tératogénicité

Une substance est qualifiée de tératogène lorsqu'elle induit des malformations congénitales chez l'embryon ou le fœtus en développement. Les agents tératogènes peuvent être d'origine chimique, physique, infectieuse ou génétique. Ils agissent généralement en perturbant les processus biologiques essentiels au développement normal, tels que la prolifération cellulaire, la différenciation, la migration cellulaire et l'apoptose. Ces perturbations peuvent entraîner des

anomalies structurelles ou fonctionnelles des organes et des systèmes en formation [18]. Les médicaments tératogènes, notamment certains psychotropes sont contre-indiqués durant le premier trimestre de la grossesse, voire avant la procréation si la substance possède une demi-vie longue.

1.4.2.2 Calendrier des risques tératogènes

Le développement embryonnaire humain suit une chronologie précise, et la sensibilité aux agents tératogènes varie selon les périodes de gestation. Les périodes critiques correspondent à des fenêtres temporelles durant lesquelles l'exposition à un agent tératogène peut provoquer des malformations spécifiques. Le risque de malformations est maximal pendant la période embryonnaire, lorsque l'organogenèse est en cours. Ainsi, le système nerveux central se développe principalement entre la 3^e et la 8^e semaine, le cœur entre la 3^e et la 7^e semaine, et le palais entre la 6^e et la 8^e semaine. La formation des membres se situe entre la 4^e et la 6^e semaine, tandis que les organes génitaux externes se développent entre la 7^e et la 9^e semaine. Après cette période, la sensibilité aux malformations structurelles diminue, mais des altérations fonctionnelles ou des retards de croissance peuvent encore se produire.

1.4.2.3 Détection, prévention et gestion

La détection des malformations congénitales a considérablement progressé grâce aux avancées technologiques, notamment l'échographie, les tests sanguins et les analyses génétiques. Ces outils permettent une identification précoce des anomalies, facilitant ainsi la prise en charge et la planification des soins. Cependant, la prévention reste un défi majeur, car elle nécessite l'évitement d'expositions potentiellement tératogènes, telles que certains médicaments, infections, radiations et substances chimiques. La gestion des risques implique une surveillance attentive et une éducation appropriée des femmes enceintes.

1.4.3 Fœtotoxicité

La fœtotoxicité désigne les effets délétères d'une substance sur le fœtus en développement, affectant principalement sa croissance, son métabolisme ou la fonction de ses organes, sans nécessairement provoquer de malformations structurelles. Contrairement à la tératogénicité, qui

concerne les anomalies morphologiques, la fœtotoxicité regroupe des atteintes fonctionnelles telles que le retard de croissance intra-utérin (RCIU), les troubles neurodéveloppementaux, les anomalies hémodynamiques ou les déséquilibres hormonaux.

Le RCIU constitue la forme la plus fréquente de toxicité fœtale, touchant jusqu'à 10 % des grossesses dans la population générale. Il est souvent lié à une pathologie placentaire entraînant une insuffisance des échanges materno-fœtaux, malgré un potentiel génétique normal de croissance. Parmi les facteurs contributifs figurent les anomalies vasculaires placentaires, certaines infections, les désordres métaboliques maternels, ainsi que l'exposition à des substances toxiques telles que le tabac, l'alcool ou certains médicaments.

Les conséquences du RCIU peuvent être graves, associant une augmentation de la mortalité périnatale à des séquelles neurologiques et cognitives, notamment des troubles de l'attention, de la mémoire ou de la motricité fine [19].

La prévention de la fœtotoxicité repose sur l'identification et l'évitement des expositions toxiques, la prise en charge adéquate des pathologies maternelles et une surveillance prénatale rigoureuse. Une intervention précoce et adaptée améliore le pronostic fœtal et limite les complications à long terme.

1.4.4 Effets indésirables néonataux

Les effets indésirables néonataux regroupent les manifestations observées à la naissance ou dans les premiers jours de vie, en lien avec une exposition *in utero*, le plus souvent durant le troisième trimestre ou en fin de grossesse. Leur sévérité dépend du type de substance, de la durée d'exposition et de la physiologie du nouveau-né, notamment sa capacité métabolique immature. La majorité de ces effets sont transitoires, mais nécessitent souvent une surveillance spécialisée et parfois une prise en charge active.

Principales manifestations

- Syndrome de sevrage ou troubles d'adaptation néonatale : l'arrêt brutal de l'exposition à certaines substances peut entraîner un tableau de sevrage. Ce phénomène est bien décrit avec les opioïdes, mais aussi avec les benzodiazépines, les antidépresseurs ISRS, et

certaines antiépileptiques. Il se traduit par des tremblements, une irritabilité, une hypertonie, des troubles de la succion, une instabilité thermique et parfois une détresse respiratoire.

- Effets pharmacologiques résiduels : certains médicaments traversent la barrière placentaire et peuvent persister après la naissance en raison de leur demi-vie prolongée et de l'immaturité métabolique du nouveau-né. C'est notamment le cas des benzodiazépines, ainsi que de certaines substances sédatives ou antalgiques, telles que les morphiniques et les barbituriques. Les manifestations cliniques incluent une sédation excessive, une hypotonie, une hypothermie et des troubles respiratoires [20].
- Complications métaboliques ou hématologiques : certains médicaments sont associés à des effets spécifiques. Par exemple :
 - les antithyroïdiens de synthèse peuvent induire une hypothyroïdie néonatale.
 - les anticoagulants (antivitamine K) peuvent être responsables de troubles hémorragiques.
 - les anti-infectieux tels que les aminoglycosides exposent à un risque d'atteinte auditive ou rénale.
- Retard de croissance ou prématurité : l'exposition prolongée à certaines molécules (ex. glucocorticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antirétroviraux) a été associée à des retards de croissance intra-utérins ou à un risque accru d'accouchement prématuré.

Toutefois, certaines expositions médicamenteuses peuvent avoir des conséquences à plus long terme, notamment sur le développement neurocognitif, en particulier après une exposition prolongée en fin de grossesse ou en soins intensifs néonataux.

1.4.5 Effets à long terme sur le développement neurologique

L'exposition *in utero* aux psychotropes soulève des préoccupations concernant le développement neurologique post-natal de l'enfant, notamment en raison des périodes critiques de maturation cérébrale caractérisées par une intense plasticité et une organisation synaptique sensible aux influences extérieures.

Les périodes de vulnérabilité des différents organes au cours du développement prénatal ainsi que les principaux risques associés à une exposition médicamenteuse sont représentés dans la figure 4.

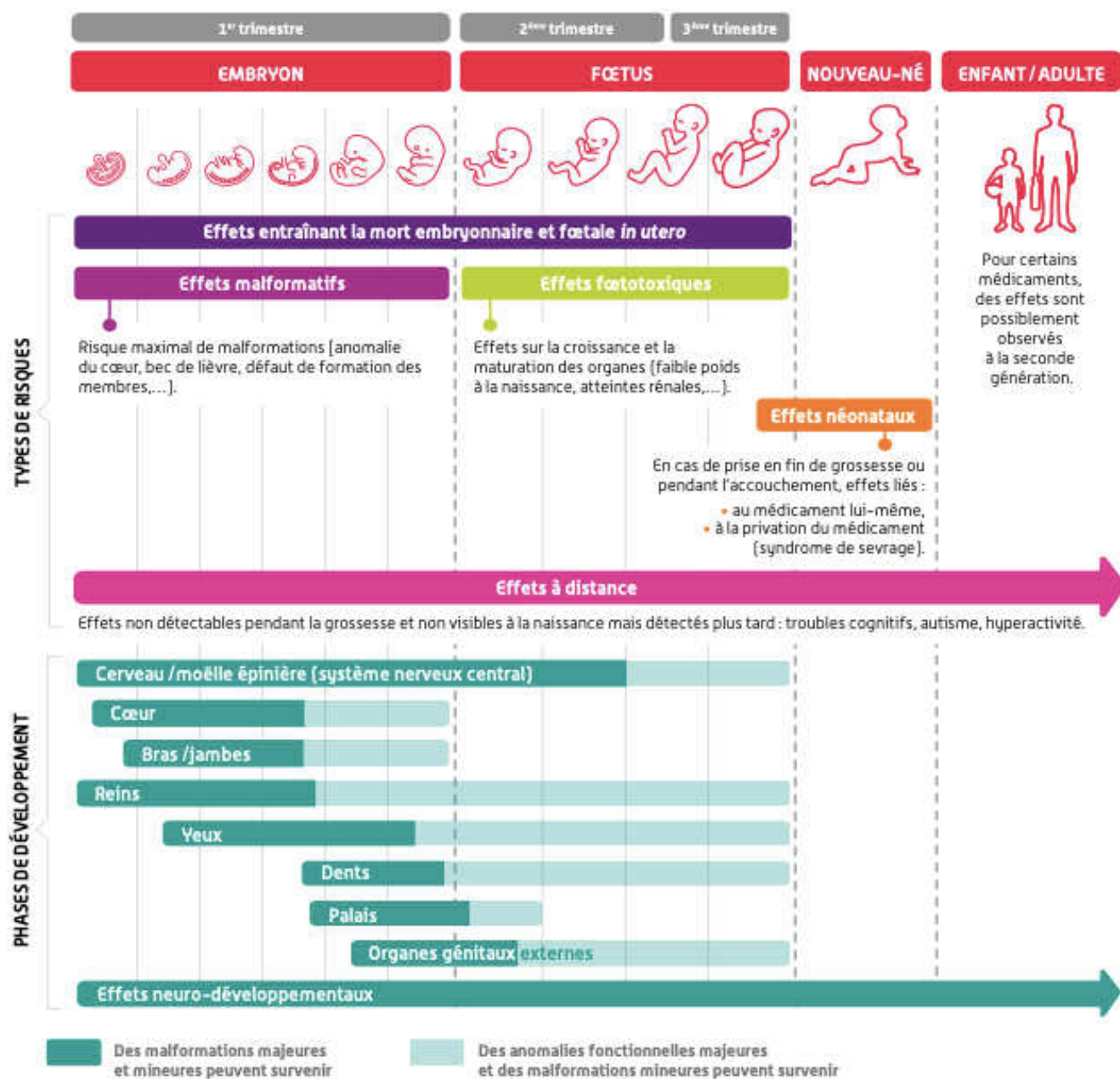


Figure 4 : Les risques pour l'enfant selon la période de la grossesse [21].

Partie II : Troubles psychiatriques pendant la grossesse et leur prise en charge

Chapitre 2 : Prise en charge des troubles anxieux pendant la grossesse

Selon les données mondiales récentes, environ 4 % de la population souffre actuellement d'un trouble anxieux [22]. Ces troubles figurent parmi les dix principales causes d'incapacité dans le monde [23].

2.1 Anxiété pendant la grossesse

La grossesse constitue une période de vulnérabilité psychique accrue. Les modifications hormonales (hausse de la progestérone, du cortisol et modulation des neurostéroïdes), les changements corporels rapides, les antécédents psychiatriques, ainsi que les facteurs psychosociaux tels que la précarité, l'isolement ou une grossesse non planifiée, sont des déterminants majeurs du risque d'anxiété périnatale.

En France, entre 5 % et 15 % des femmes enceintes présentent des troubles anxieux, surtout en début et fin de grossesse [24].

L'anxiété non traitée pendant la grossesse est associée à un risque plus élevé de prématurité et de faible poids de naissance [25].

Une étude de 2023 a également montré que les troubles mentaux maternels, incluant une anxiété élevée en cours de grossesse, étaient associés à des issues obstétricales défavorables telles qu'un faible poids de naissance chez le nouveau-né [26].

2.2 Prise en charge médicamenteuse

2.2.1 Benzodiazépines

2.2.1.1 Généralités

Les benzodiazépines constituent une classe d'anxiolytiques couramment utilisées dans le traitement des troubles anxieux et des insomnies sévères. Leur efficacité repose sur la potentialisation de l'action du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Chez la femme enceinte, leur utilisation doit être encadrée en raison du passage transplacentaire et des risques potentiels pour le fœtus et le nouveau-né. Les recommandations actuelles soulignent l'importance d'une monothérapie, à dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible, avec réévaluation régulière du traitement [27].

2.2.1.2 Effets indésirables associés

Effets obstétricaux et périnataux

L'exposition prénatale peut être associée à une augmentation modérée du risque de naissance prématurée, de faible poids de naissance ou d'hospitalisation néonatale. Ces effets apparaissent surtout en cas de traitement prolongé ou à fortes doses, et peuvent également être influencés par des facteurs maternels tels que la sévérité du trouble anxieux, la consommation de tabac ou la présence de comorbidités. Après prise en compte de ces éléments, le risque global est aujourd'hui considéré comme faible et non systématique [26].

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses au deuxième et/ou troisième trimestre de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrites [28].

Risques tératogènes

Malformations cardiaques

Les malformations cardiaques, notamment les anomalies de communication interauriculaires ou interventriculaires, figurent parmi les malformations les plus souvent mentionnées dans le contexte d'exposition prénatale aux benzodiazépines.

Une cohorte coréenne portant sur plus de 3 millions de grossesses a observé une hausse significative mais modeste du risque de malformations globales et cardiaques en cas d'exposition au premier trimestre. Une relation dose-réponse a été observée, le sur-risque étant plus marqué au-delà de 2–2,5 mg par jour d'équivalent lorazépam [29]. Cependant, le risque absolu demeure faible, et ces observations ne remettent pas en cause l'utilisation raisonnée de ces molécules lorsque le bénéfice maternel est avéré, il convient de limiter l'exposition au premier trimestre et de recourir, si nécessaire, à la dose minimale efficace, tout en assurant un suivi obstétrical et échographique adapté [29].

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du premier trimestre de la grossesse [28].

Fentes oro-faciales (lèvre/palais)

Les fentes labiales et palatines représentent un autre point de vigilance dans l'évaluation du risque tératogène au cours du premier trimestre de la grossesse.

Certaines études épidémiologiques cas-témoins ont suggéré une augmentation du risque de fentes labio-palatines après exposition aux benzodiazépines au premier trimestre. Selon ces données, l'incidence des fentes oro-faciales serait inférieure à 2 pour 1 000 naissances, comparativement à une incidence attendue d'environ 1 pour 1 000 dans la population générale [28].

Les principales formes cliniques de fentes oro-faciales observées chez le nouveau-né sont illustrées dans la figure 5, incluant les fentes labiales, les fentes labio-palatines et les fentes palatines isolées.

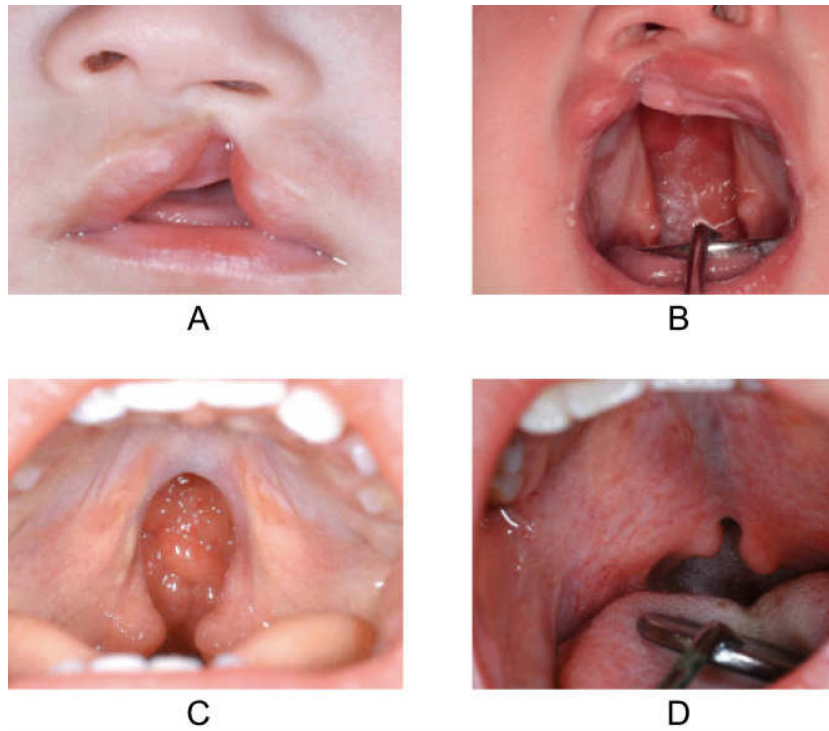


Figure 5 : Fentes labiales et palatines. A : fente unilatérale de la lèvre ; B : fente unilatérale de la lèvre et du palais ; C : fente palatine ; D : lèvre fendue sous-muqueuse [30].

Exposition tardive et effets néonataux

Une exposition en fin de grossesse peut entraîner des manifestations d'imprégnation néonatale (effet pharmacologique direct du médicament encore présent dans l'organisme) « *floppy infant syndrome* », se traduisant par une hypotonie, une sédation, des troubles de succion ou une dépression respiratoire transitoire. Ces signes apparaissent surtout lorsque le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement et concernent davantage les molécules à demi-vie longue (ex. diazépam, prazépam) [31].

Un traitement par benzodiazépines poursuivi en fin de grossesse, même à faibles doses, peut être associé chez le nouveau-né à des signes d'imprégnation médicamenteuse. Ceux-ci se manifestent notamment par une hypotonie axiale, des troubles de la succion pouvant entraîner une prise pondérale insuffisante, ainsi qu'une sédation plus ou moins marquée. Ces

manifestations sont généralement réversibles, mais peuvent persister pendant une à trois semaines selon la demi-vie d'élimination de la benzodiazépine utilisée [29]. À doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né [29].

Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal peut également être observé, y compris en l'absence de signes initiaux d'imprégnation. Il se caractérise principalement par une hyperexcitabilité, une agitation, des trémulations ou des troubles du sommeil, apparaissant secondairement après la naissance. Le délai de survenue dépend des caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule, en particulier de sa demi-vie d'élimination, et peut être prolongé pour les benzodiazépines à demi-vie longue [29].

Les principales manifestations cliniques de l'hypotonie néonatale observée lors du « floppy infant syndrome » sont illustrées dans la figure 6.

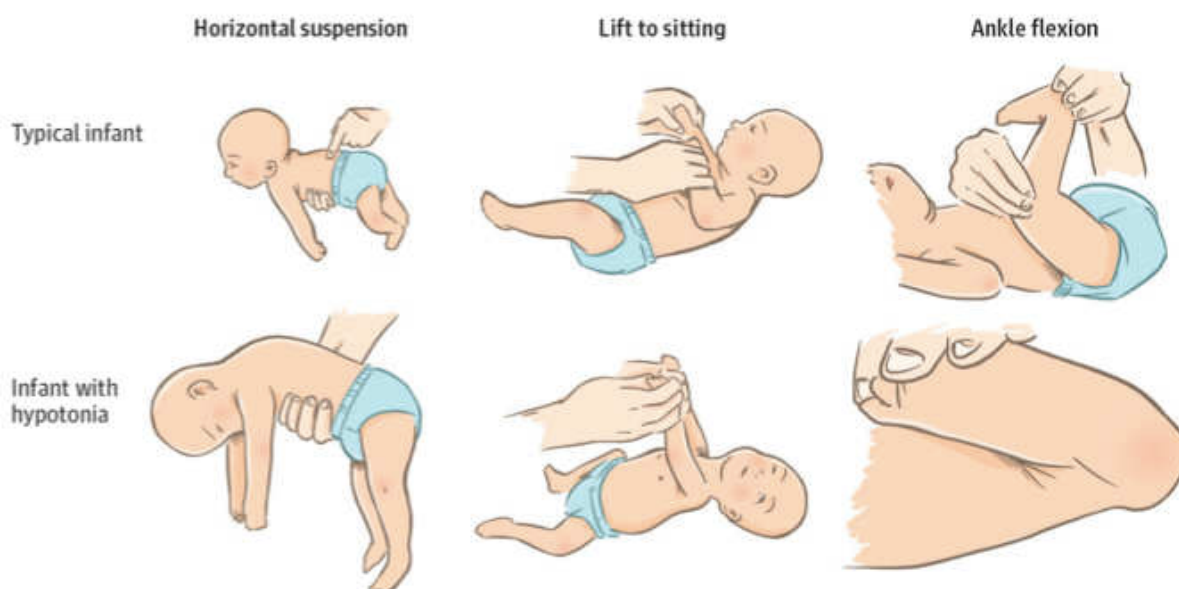


Figure 6 : Principales caractéristiques de l'hypotonie néonatale (« floppy infant ») [32].

2.2.2 Antihistaminiques

2.2.2.1 Généralités

Les antihistaminiques de première génération, tels que l'hydroxyzine, la doxylamine, la prométhazine ou l'alimémazine, exercent une action pharmacologique principalement liée au blocage compétitif des récepteurs histaminiques H_1 . Cette inhibition réduit l'activité des voies histaminergiques du système nerveux central, impliquées dans la régulation de l'éveil et de la vigilance, et induit ainsi un effet sédatif et apaisant. Certains de ces composés présentent également des propriétés anticholinergiques et sérotoninergiques légères, contribuant à la détente psychique.

À la différence des antihistaminiques de première génération, les molécules de deuxième génération (telles que la cétirizine ou la loratadine) ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique et ne présentent donc pas d'effet sédatif ou anxiolytique. Leur utilisation relève exclusivement du traitement des affections allergiques, et non de la prise en charge de l'anxiété.

En contexte de grossesse, les antihistaminiques de première génération peuvent être envisagés comme alternatives ponctuelles pour la prise en charge de l'anxiété légère ou des troubles du sommeil transitoires. Leur utilisation doit toutefois rester raisonnée et limitée, privilégiant les molécules connues et les doses les plus faibles nécessaires à l'obtention de l'effet recherché.

2.2.2.2 Effets indésirables associés

Risques tératogènes

Concernant les antihistaminiques de première génération, les données disponibles sur la prométhazine ne montrent pas de tératogénicité clairement établie : il n'existe pas de données fiables chez l'animal, et en clinique, l'utilisation au cours d'un nombre limité de grossesses n'a pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour [33]. En revanche, chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes doses d'antihistaminiques anticholinergiques, tels que la prométhazine, des effets fœtotoxiques rares ont été décrits au

deuxième et au troisième trimestre, notamment des troubles digestifs et neurologiques liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficultés alimentaires, tachycardie, troubles neurologiques) [33]. Par mesure de précaution, l'utilisation de la prométhazine est donc à éviter au premier trimestre et ne doit être envisagée par la suite qu'en cas de nécessité, en particulier au troisième trimestre sous forme d'un usage ponctuel, avec une surveillance néonatale des fonctions neurologiques et digestives en cas d'exposition en fin de grossesse [33].

Concernant l'hydroxyzine, les études menées chez l'animal ont mis en évidence un potentiel effet tératogène. En pratique clinique, l'analyse d'un nombre important de grossesses exposées à l'hydroxyzine n'a pas mis en évidence, à ce jour, d'augmentation spécifique du risque de malformations congénitales. Néanmoins, seules des études épidémiologiques de grande ampleur permettraient de confirmer l'absence de risque. Par conséquent, l'utilisation de l'hydroxyzine au cours du premier trimestre de la grossesse ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité absolue [34].

Enfin, pour l'alimémazine, les données animales sont insuffisantes et les données cliniques, bien que rassurantes, restent limitées; par conséquent, il est recommandé d'éviter son utilisation pendant la grossesse quel qu'en soit le terme, et en cas de traitement en fin de grossesse, de prendre en compte ses propriétés anticholinergiques et sédatives pour assurer une surveillance adaptée du nouveau-né [35].

Exposition tardive et effets néonataux

Les effets néonataux associés à une exposition *in utero* aux antihistaminiques de première génération surviennent principalement lors de traitements prolongés, administrés à fortes doses, en particulier lorsqu'ils sont poursuivis jusqu'à la fin de la grossesse. Ils sont le plus souvent transitoires et relèvent d'un syndrome d'adaptation néonatale, en lien avec les propriétés sédatives, anticholinergiques et psychotropes de ces molécules. Les manifestations rapportées incluent une hypotonie, une sédation ou dépression du système nerveux central, des troubles moteurs pouvant aller jusqu'à des signes extrapyramidaux ou des mouvements cloniques, ainsi que des troubles digestifs (retard à l'émission du méconium, distension abdominale, difficultés alimentaires, iléus méconial) et des troubles autonomes tels que tachycardie ou rétention urinaire. Des états hypoxiques néonataux ont également été décrits,

notamment avec l'hydroxyzine. Ces effets justifient une surveillance neurologique et digestive du nouveau-né en cas d'exposition en fin de grossesse [33, 34, 35].

2.3 Recommandations officielles

Le choix d'un anxiolytique pendant la grossesse repose sur une évaluation individualisée du rapport bénéfice-risque, en privilégiant les mesures non pharmacologiques (thérapies cognitivo-comportementales, relaxation, soutien psychologique). Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, il doit être prescrit en monothérapie, à la dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible, avec réévaluation régulière [27].

Parmi les benzodiazépines, l'oxazépam constitue la molécule de référence pendant la grossesse selon le CRAT, en raison de sa demi-vie courte et de l'absence de métabolites actifs. En cas d'inefficacité ou d'intolérance à l'oxazépam, une benzodiazépine à demi-vie plus longue (telle que le clorazépate, le diazépam ou le prazépam) peut être envisagée, toujours sous surveillance obstétricale étroite [27].

L'hydroxyzine peut être une alternative aux benzodiazépines en tenant compte de sa longue demi-vie d'élimination plasmatique, notamment en cas de prise au moment de l'accouchement [27].

Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, l'équipe obstétricale doit être informée de cette exposition médicamenteuse afin d'assurer une surveillance néonatale adaptée, notamment pour dépister d'éventuels signes d'imprégnation (hypotonie, sédation, troubles de succion) ou un syndrome de sevrage postnatal [27].

Chapitre 3 : Prise en charge des troubles dépressifs pendant la grossesse

3.1 Dépression pendant la grossesse

La dépression pendant la grossesse, également appelée dépression anténatale ou dépression prénatale, désigne un épisode dépressif caractérisé par une humeur dépressive persistante, une perte d'intérêt, des troubles du sommeil, des modifications de l'appétit, une fatigue, des difficultés de concentration et des idées de culpabilité.

Elle se distingue de la dépression post-partum par sa survenue avant l'accouchement, bien que les deux entités puissent se succéder ou coexister dans un continuum de vulnérabilité psychique périnatale.

Selon une revue systématique et méta-régression, incluant 291 études internationales regroupant plus de 100 000 femmes, la prévalence mondiale moyenne de la dépression périnatale est estimée à 11,9 % [36].

La prévalence varie selon le terme de la grossesse et les méthodes de mesure, certaines études rapportant des taux plus élevés en fin de grossesse [36].

Les facteurs de risque de dépression pendant la grossesse sont multifactoriels, combinant des influences biologiques, psychologiques et sociales :

- Les facteurs psychologiques incluent les antécédents de dépression ou d'anxiété, le stress chronique, les antécédents de traumatismes, la faible estime de soi et l'ambivalence face à la maternité.
- Sur le plan biologique, les variations hormonales (œstrogènes, progestérone, cortisol) et les modifications des systèmes de neurotransmission (sérotonine, dopamine, noradrénaline) altèrent la régulation de l'humeur.
- Enfin, les facteurs sociaux, tels que la précarité économique, l'isolement, les conflits conjugaux, les violences intrafamiliales ou une grossesse non planifiée augmentent significativement le risque de dépression prénatale.

Cependant, le diagnostic est souvent complexe pendant la grossesse, car plusieurs symptômes (fatigue, nausées, insomnie, variations pondérales) peuvent être liés à la physiologie gestationnelle.

Une dépression non traitée pendant la grossesse s'associe à une diminution de la qualité des soins prénatals, une moins bonne alimentation maternelle, un moindre repos, des comportements à risque, ce qui peut aggraver les complications obstétricales. Sur le plan périnatal, l'absence de traitement est liée à un risque d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance, une probabilité plus élevée de fausses couches et complications périnatales, et un risque majoré de dépression post-partum chez la mère voire. À plus long terme, la dépression maternelle prénatale peut influencer le développement neuro-comportemental de l'enfant [37].

Une prise en charge adaptée combinant dépistage, traitement pharmacologique ou non, et suivi multidisciplinaire, permet de limiter ces risques.

3.2 Stratégies thérapeutiques

3.2.1 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

3.2.1.1 Généralités

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) représentent, à l'heure actuelle, la classe d'antidépresseurs la plus prescrite, notamment en raison de leur profil de tolérance favorable et de leur efficacité démontrée dans les troubles dépressifs et anxieux. Ils agissent en inhibant sélectivement le transporteur de la sérotonine (SERT), augmentant ainsi la disponibilité synaptique de ce neuromédiateur.

Les concentrations plasmatiques des ISRS peuvent varier au cours de la grossesse en raison des modifications physiologiques maternelles. Par exemple, l'induction de certaines isoenzymes, notamment le CYP2D6, peut accélérer le métabolisme de plusieurs ISRS, tels que la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine et la sertraline, ce qui entraîne une diminution de leurs concentrations plasmatiques [7].

Dans ce contexte, une réévaluation régulière de l'efficacité clinique du traitement apparaît indispensable afin de dépister un éventuel sous-dosage ou, à l'inverse, un surdosage.

3.2.1.2 Effets indésirables associés

Effets obstétricaux et périnataux

L'exposition aux ISRS pendant la grossesse pourrait être associée à une légère augmentation du risque d'hypertension artérielle gravidique pouvant être à l'origine d'une pré-éclampsie, en particulier avec certaines molécules comme la paroxétine et la fluoxétine [38]. Toutefois, ces études présentent certaines limites, notamment en raison de la présence de nombreux facteurs de confusion, tels que la gravité de la dépression et les comorbidités associées. Dans ce contexte, il est important de mesurer régulièrement la tension artérielle des femmes sous ISRS tout au long de la grossesse.

Selon les données issues d'études observationnelles, l'exposition aux ISRS/IRSNa dans le mois précédant la naissance est associée à un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum [39,40].

Des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ cinq cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est d'un à deux cas pour 1 000 grossesses [40].

Risques tératogènes

À ce jour, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'augmentation significative du risque global de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés *in utero* aux ISRS. Les taux observés sont comparables à ceux de la population générale, estimés entre 2 et 3 % des naissances [38,40]. En cohérence avec ces résultats, les études expérimentales chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Cependant, certaines études épidémiologiques sur la paroxétine suggèrent un léger sur-risque de malformations cardiaques lorsque l'exposition a lieu au premier trimestre, notamment de communications interauriculaires ou interventriculaires. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale [40]. Ce risque, bien que faible, conduit à recommander d'éviter son initiation au cours du premier trimestre lorsque d'autres options thérapeutiques sont possibles. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être [40].

En dehors du risque cardiaque décrit avec la paroxétine, quelques autres anomalies congénitales ont été évoquées, telles que l'omphalocèle, la craniosynostose ou certaines anomalies du tube neural. Cependant, ces observations proviennent principalement d'études cas-témoins anciennes et n'ont pas été confirmées par les cohortes récentes incluant de larges effectifs. Les données actuelles ne montrent donc pas d'augmentation significative du risque

global de malformations majeures chez les enfants exposés aux ISRS au cours du premier trimestre de la grossesse [41].

Effets néonataux

L'exposition aux ISRS ou aux autres antidépresseurs sérotoninergiques en fin de grossesse peut induire un syndrome d'adaptation néonatale ou « poor neonatal adaptation syndrome ». Ce syndrome regroupe des signes transitoires tels que tremblements, irritabilité, hypertonie ou hypotonie, difficultés respiratoires, troubles de l'alimentation, ou même convulsions dans certains cas. Ces manifestations reflètent une imprégnation/sevrage et régressent en quelques jours à une semaine avec une prise en charge adaptée [42].

Dans une large cohorte portant sur 280 090 nouveau-nés, l'exposition aux ISRS après la 20^e semaine de grossesse a été associée à un risque de « delayed neonatal adaptation » correspondant à une difficulté transitoire du nouveau-né à s'adapter à la vie extra-utérine avec des manifestations cliniques apparaissant au cours des premières heures ou des premiers jours de vie. Ces effets dépendent à la fois de la posologie et de la demi-vie de la molécule, le risque augmente avec des doses plus élevées et avec des médicaments présentant une demi-vie prolongée tels que la fluoxétine [43]. Dans ce contexte, le choix d'une molécule à demi-vie plus courte pourrait être envisagé afin de réduire le risque d'adaptation néonatale retardée.

Parmi les autres effets rapportés, on retrouve, dans certaines études, des associations avec un faible poids de naissance, des scores d'Apgar plus faibles, ou une prématurité chez des enfants exposés aux ISRS [44].

3.2.2 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

3.2.2.1 Généralités

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) constituent une classe d'antidépresseurs dont les principaux représentants sont la venlafaxine, la duloxétine et le milnacipran. Ces molécules exercent leur action par inhibition simultanée du transporteur de la sérotonine (SERT) et du transporteur de la noradrénaline (NET), augmentant ainsi la disponibilité synaptique de ces deux neuromédiateurs impliqués dans la régulation de l'humeur.

Sur le plan clinique, les IRSNa sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs et des troubles anxieux, et certaines molécules comme la duloxétine trouvent également une utilité dans le traitement des douleurs neuropathiques ou des troubles somatiques associés à la dépression. Les IRSNa sont généralement utilisés en seconde intention, chez les patientes présentant une dépression résistante ou intolérante aux ISRS.

Au cours de la grossesse, certaines molécules de cette classe, comme la venlafaxine métabolisée par le CYP2D6, présentent des variations de concentrations plasmatiques, liées aux modifications physiologiques maternelles [7]. Il est donc important de réévaluer le traitement régulièrement.

3.2.2.2 Effets indésirables associés

Les IRSNa les plus documentées sont la duloxétine et la venlafaxine. En revanche, pour les autres substances, les données disponibles demeurent limitées.

Effets obstétricaux et périnataux

L'exposition aux antidépresseurs et particulièrement aux IRSNa au cours de la grossesse a été associée à un risque d'hypertension artérielle gravidique et/ou une pré-éclampsie, probablement en lien avec leurs effets noradrénergiques connus sur la pression artérielle [45].

L'exposition maternelle à la duloxétine en fin de grossesse (à tout moment entre la vingtième semaine de grossesse et l'accouchement) a été associée à un risque d'accouchement prématuré (moins de deux fois, correspondant à environ 6 naissances prématurées

supplémentaires pour 100 femmes traitées par duloxétine en fin de grossesse). Les accouchements prématurés sont survenus en majorité entre la 35^{ème} et la 36^{ème} semaine de grossesse [46].

De plus, la prise des IRSNa a été associée à une augmentation du risque d'hémorragie du post-partum, comparable à celle décrite avec les ISRS [46].

Risques tératogènes

Deux larges études observationnelles ne suggèrent pas d'augmentation globale du risque de malformation congénitale majeure (l'une conduite aux États-Unis incluant 2500 femmes exposées à la duloxétine au cours du premier trimestre de grossesse et l'autre dans l'Union Européenne incluant 1500 femmes exposées à la duloxétine au cours du premier trimestre de grossesse) [46]. L'analyse portant sur des malformations spécifiques telles que des malformations cardiaques ne montre pas de résultats concluants [46]. Dans l'ensemble, les résultats actuels sont rassurants. Aucune augmentation significative du risque global de malformations congénitales majeures n'a été démontrée après exposition *in utero* aux IRSNa les plus documentés, les taux observés restant comparables à ceux de la population générale (2–3 %) [47].

Effets néonataux

L'exposition aux IRSNa durant la fin de la grossesse peut entraîner, chez le nouveau-né, un syndrome d'adaptation néonatale. Ce risque semble légèrement plus élevé avec les IRSNa qu'avec les ISRS, probablement en raison de leur double action sur la sérotonine et la noradrénaline. Des symptômes d'adaptation néonatale ont été rapportés particulièrement lorsque le traitement était poursuivi jusqu'à l'accouchement [46]. Les cas nécessitant une prise en charge néonatale spécialisée (assistance respiratoire, alimentation par sonde, surveillance prolongée) restent rares et concernent essentiellement les expositions à fortes doses ou associées à d'autres psychotropes.

Bien qu'aucune étude solide n'ait exploré l'association entre HPPN et un traitement par IRSNa, ce risque potentiel ne peut être exclu avec cette classe, étant donné le mécanisme d'action associé [46].

3.2.3 Tricycliques (ATC)

3.2.3.1 Généralités

Les antidépresseurs tricycliques, principalement amitriptyline, imipramine et clomipramine, agissent par inhibition de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline, avec des effets additionnels anticholinergiques, antihistaminiques et anti- α 1 adrénergiques. En pratique, ils sont aujourd'hui moins utilisés en première intention que les ISRS/IRSNa, mais restent pertinents en seconde intention (notamment amitriptyline dans les douleurs neuropathiques, clomipramine dans certains TOC, nortriptyline/imipramine lorsque les ISRS sont inefficaces ou mal tolérés).

3.2.3.2 Effets indésirables associés

Effets obstétricaux et périnataux

Globalement, les données obstétricales sont limitées, mais aucun signal constant indique une majoration franche des complications majeures (prématurité, RCIU, mortalité périnatale) imputable aux ATC après ajustement sur la sévérité de la maladie maternelle. Les recommandations privilégient donc une évaluation individualisée du rapport bénéfice/risque plutôt qu'un arrêt systématique [39].

Risques tératogènes

Les données disponibles suggèrent l'absence d'augmentation significative du risque global de malformations congénitales majeures lors d'une exposition *in utero* aux ATC, y compris en début de grossesse ; les taux observés restent proches de ceux de la population générale ($\approx 2\%$ –

3 %). Les monographies spécialisées et synthèses récentes convergent vers un profil rassurant [39].

Effets néonataux

La poursuite d'un ATC jusqu'au terme peut s'accompagner d'un syndrome d'adaptation néonatale. Une surveillance clinique 24–48 h après la naissance est nécessaire, en cas d'exposition tardive, sans arrêt brutal en fin de grossesse du fait du risque de rechute maternelle [39].

3.2.4 IMAO

3.2.4.1 Généralités

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) constituent une classe ancienne d'antidépresseurs, comprenant les IMAO non sélectifs irréversibles (tels que l'iproniazide – *Marsilid®*) et les IMAO sélectifs réversibles de type A (comme le moclobémide – *Moclamine®*). Ces molécules agissent en inhibant l'enzyme monoamine oxydase (MAO), responsable de la dégradation de plusieurs neurotransmetteurs, dont la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Leur utilisation a progressivement diminué en raison d'un profil de tolérance défavorable et de multiples interactions médicamenteuses et alimentaires.

Sur le plan psychiatrique, ils peuvent être indiqués dans certaines formes de dépression résistante, mais leur prescription chez la femme enceinte est devenue exceptionnelle. Les recommandations récentes préconisent de privilégier d'autres classes d'antidépresseurs mieux documentées (ISRS, IRSNa, tricycliques), sauf en cas d'échec thérapeutique.

3.2.4.2 Effets indésirables associés

Effets obstétricaux et périnataux

Les IMAO non sélectifs (iproniazide) sont déconseillés, compte tenu de l'insuffisance des données cliniques et animales et de leur profil d'effets indésirables.

Pour les IMAO sélectifs réversibles de type A, notamment le moclobémide, les données animales sont rassurantes, mais les données humaines sont insuffisantes pour évaluer précisément le risque obstétrical. Aucune association n'a été démontrée avec la prématurité, la pré-éclampsie ou la mortalité périnatale, mais leur usage est à éviter par précaution, sauf nécessité absolue [41].

Risques tératogènes

Les données issues des rapports de pharmacovigilance et des rares cas publiés ne montrent aucune augmentation du risque de malformations congénitales majeures, mais le faible nombre d'expositions rapportées empêche toute conclusion définitive [41].

Effets néonataux

La poursuite d'IMAO jusqu'au terme peut s'accompagner d'un syndrome d'adaptation néonatale. Une surveillance clinique 24–48 h après la naissance est nécessaire, en cas d'exposition tardive, sans arrêt brutal en fin de grossesse du fait du risque de rechute maternelle [41].

3.3 Recommandations officielles

Lorsqu'un antidépresseur doit être initié pendant la grossesse, le choix doit privilégier les molécules bénéficiant du plus grand recul clinique et dont les effets périnataux sont bien documentés :

Selon les recommandations du CRAT [48], lorsque la prise en charge pharmacologique s'avère nécessaire, les antidépresseurs suivants peuvent être utilisés à tout stade de la grossesse, présentés ici par ordre alphabétique :

- **ISRS** : ce sont les molécules de premier choix en raison de leur bon profil de sécurité et de leur efficacité éprouvée, tout en tenant compte des variations de concentrations plasmatiques observées pour certaines d'entre elles, liées aux modifications physiologiques maternelles au cours de la grossesse.
 - le citalopram
 - l'escitalopram
 - la fluoxétine
 - la paroxétine
 - la sertraline
- **IRSNa** : alternatives possibles en cas d'échec ou d'intolérance aux ISRS ; profil de risque globalement similaire.
 - la duloxétine
 - la venlafaxine
- **ATC** : Leur utilisation reste une alternative pertinente en seconde intention
 - l'amitriptyline
 - la clomipramine
- **Autre antidépresseur** :
 - la mirtazapine

Pour les antidépresseurs qui n'apparaissent pas dans la liste précédente, les données sont beaucoup moins nombreuses et la décision de les utiliser en cours de grossesse sera prise au cas par cas.

Lorsqu'une grossesse est découverte chez une femme déjà sous traitement antidépresseur, la continuité du traitement est souvent préférable à un changement de molécule, surtout si la patiente est stable depuis plusieurs mois.

Chapitre 4 : Troubles psychotiques et schizophrénie pendant la grossesse

4.1 Prévalence et évolution pendant la grossesse

La schizophrénie touche environ 0,3–1 % de la population adulte, avec un âge de début typiquement situé au début de l'âge adulte, souvent avant 30 ans, période correspondant à la fertilité chez de nombreuses femmes. Les progrès réalisés dans la prise en charge psychiatrique, notamment grâce à une meilleure stabilisation clinique, à des antipsychotiques mieux tolérés et à un accompagnement psychosocial renforcé, permettent désormais à davantage de femmes vivant avec une schizophrénie d'envisager la parentalité dans de meilleures conditions qu'auparavant [49].

Toute réduction importante ou tout arrêt brutal d'un traitement antipsychotique pendant la grossesse expose à un risque élevé de décompensation, ainsi qu'à des complications obstétricales indirectes (défaut de suivi, comportements à risque, mauvaise hygiène de vie), particulièrement chez les patientes ayant un antécédent de rechutes ou un trouble schizoaffectif. Ces conséquences peuvent également compromettre le bon déroulement de la grossesse et la capacité de la future mère à assurer les soins à son enfant [49].

Le post-partum, en particulier, représente une période de vulnérabilité majeure, durant laquelle le risque de rechute psychotique, d'épisode maniaque ou de psychose puerpérale est nettement augmenté.

4.2 Prise en charge thérapeutique

Antipsychotiques

Les antipsychotiques constituent une classe de médicaments largement prescrits en psychiatrie pour le traitement de la schizophrénie, des autres troubles psychotiques et de certains troubles bipolaires. Ils peuvent également être utilisés pour leurs propriétés sédatives et anxiolytiques.

On distingue deux classes d'antipsychotiques : typiques (de première génération) ou atypiques (de seconde génération).

Sur le plan pharmacologique, les antipsychotiques typiques exercent principalement une antagonisation des récepteurs dopaminergiques D_2 au niveau des voies mésolimbique et mésocorticale. Cet effet explique leur efficacité sur les symptômes psychotiques, mais également leurs effets indésirables extrapyramidaux liés au blocage dopaminergique dans la voie nigro-striée. Ils présentent aussi, selon leur structure, des affinités variables pour les récepteurs histaminiques (H_1), adrénergiques (α_1) et muscariniques (M_1), responsables de certains effets indésirables sédatifs, anticholinergiques ou cardiovasculaires.

Les antipsychotiques atypiques, quant à eux, associent un antagonisme dopaminergique D_2 à une modulation sérotoninergique $5-HT_2A$, ce qui explique leur meilleure tolérance neurologique et une réduction marquée des effets extrapyramidaux.

Effets indésirables associés

Effets obstétricaux et périnataux

Une méta-analyse regroupant 31 études observationnelles a mis en évidence que l'exposition *in utero* aux antipsychotiques est associée à un risque d'accouchement prématuré. Ce risque concerne aussi bien les antipsychotiques de première génération que ceux de deuxième génération et, bien qu'il soit modéré, il reste cliniquement significatif. Il convient toutefois de

souligner que ces données proviennent d'études observationnelles, susceptibles de biais et de facteurs de confusion [50].

Risques tératogènes

Les études les plus récentes confirment que l'exposition *in utero* aux antipsychotiques, qu'ils soient typiques ou atypiques, n'augmente pas le risque de malformations congénitales majeures [50].

Le CRAT considère que l'utilisation d'un antipsychotique pendant la grossesse n'est pas associée à un risque tératogène démontré, à condition de privilégier la monothérapie, à la dose minimale efficace, et de ne pas interrompre brutalement le traitement, afin d'éviter toute rechute maternelle [51].

Effets néonataux

L'exposition aux antipsychotiques de première génération est associée à une probabilité de naissance d'un enfant "petit pour l'âge gestationnel" (SGA < 3^e percentile) [54].

Les nouveau-nés exposés *in utero* à des antipsychotiques pourraient présenter des signes de sevrage ou de difficultés d'adaptation néonatale [50].

4.3 Recommandations officielles

La découverte d'une grossesse ne doit pas conduire à l'arrêt brutal d'un traitement par antipsychotique, en raison du risque élevé de décompensation psychiatrique.

Lorsque le traitement est maintenu, l'objectif est d'assurer un contrôle optimal de la symptomatologie maternelle. Il convient d'utiliser la dose minimale efficace permettant le maintien de la stabilité clinique, sans exposer la patiente à un sous-dosage susceptible de favoriser une rechute. En raison des modifications pharmacocinétiques survenant au cours de la grossesse, une adaptation posologique peut être nécessaire en cas de diminution de l'efficacité thérapeutique. À l'inverse, une réduction systématique des doses à l'approche de l'accouchement n'est pas recommandée en l'absence d'argument clinique. Dans la mesure du possible, il est préférable de limiter les associations de psychotropes et de privilégier une monothérapie au sein de chaque classe thérapeutique [51].

Selon les recommandations du CRAT [55], la prise en charge par antipsychotiques doit privilégier les antipsychotiques les mieux documentés, notamment l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. Des données sont également disponibles pour la chlorpromazine et l'halopéridol.

Chapitre 5 : Troubles bipolaires pendant la grossesse

5.1 Généralités sur les troubles bipolaires pendant la grossesse

Les troubles bipolaires sont des affections psychiatriques chroniques caractérisées par l'alternance d'épisodes maniaques ou dépressifs.

Les troubles bipolaires non contrôlés sont associés à un retentissement important sur la qualité de vie maternelle, l'observance des soins, la nutrition, le sommeil et l'environnement psycho-affectif, pouvant indirectement impacter le déroulement de la grossesse.

L'interruption ou la réduction d'un traitement peut augmenter le risque de rechute. L'objectif de la prise en charge est de garantir la stabilité thymique maternelle, essentielle pour le bien-être de la mère et le développement harmonieux du fœtus, tout en limitant au maximum les expositions médicamenteuses potentiellement délétères.

5.2 Prise en charge thérapeutique

5.2.1 Thymorégulateurs

5.2.1.1 Lithium

Le lithium demeure le thymorégulateur de référence dans le traitement de fond des troubles bipolaires, notamment pour la prévention des rechutes maniaques et dépressives. Il traverse facilement le placenta, les concentrations plasmatiques mesurées chez le nouveau-né sont équivalentes à celles observées chez la mère.

Les variations physiologiques pendant la grossesse peuvent influencer les concentrations plasmatiques dès la fin du premier trimestre. L'augmentation du volume liquidien entraîne en effet une dilution plasmatique susceptible de diminuer la lithiémie. Par ailleurs, la clairance rénale s'accroît, particulièrement en fin de grossesse, ce qui majore l'excrétion rénale du lithium et contribue également à la baisse des concentrations plasmatiques. Ainsi, une augmentation des posologies est fréquemment nécessaire chez la femme enceinte afin de maintenir des concentrations thérapeutiques [56]. Une surveillance mensuelle en début de grossesse, puis hebdomadaire à la fin du troisième trimestre, est généralement recommandée pour rester dans l'intervalle thérapeutique, d'autant plus que le lithium possède une marge thérapeutique étroite. Les concentrations plasmatiques reviennent habituellement aux valeurs antérieures à la grossesse au cours des deux premières semaines du post-partum [52].

Effets indésirables associés

Effets obstétricaux et périnataux

Des études rapportent une légère augmentation du risque de complications obstétricales sous lithium, notamment l'hydramnios (ou excès de liquide amniotique), probablement en lien avec un diabète insipide fœtal induit par le médicament [52]. Ces effets seraient en partie liés à une altération de la régulation hydrique et électrolytique maternelle.

Risques tératogènes

L'exposition au lithium au cours du premier trimestre, période critique de l'organogenèse, est associée à un risque accru de malformations congénitales, touchant principalement le cœur. En effet, la formation du cœur intervient entre la 5^e et la 9^e semaine d'aménorrhée, soit du 21^e au 50^e jour post-conception.

L'incidence des cardiopathies congénitales est autour de 2,5 % chez les enfants exposés contre 0,5 à 1 % dans la population générale [52].

La maladie d'Ebstein est la malformation la plus fréquemment rapportée parmi ces anomalies,. Sa fréquence est estimée à 1 % contre 0,005 % dans la population générale [56]. Il s'agit d'une cardiopathie congénitale rare caractérisée par une anomalie de formation et d'implantation de la valve tricuspide, entraînant un déplacement anormal de celle-ci vers le ventricule droit et altérant la séparation fonctionnelle entre l'atrium droit et le ventricule droit.

Exposition tardive et effets néonataux

Le lithium s'élimine principalement par voie rénale, et sa demi-vie est prolongée chez le nouveau-né, estimée à 3 à 4 jours. Lorsque le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, plusieurs effets néonataux réversibles peuvent être observés, généralement dans les premières heures de vie :

- Troubles du rythme cardiaque (notamment bradycardies).
- Insuffisance cardiaque transitoire.
- Hypotonie néonatale (« floppy baby syndrome »).
- Troubles de la fonction thyroïdienne (ces effets peuvent persister plus longtemps)
- Diabète insipide néonatal.

Ces manifestations régressent habituellement en une dizaine de jours, sauf les atteintes thyroïdiennes qui peuvent persister plus longtemps [52].

Le risque de survenue de ces effets néonataux doit être mis en balance avec celui de décompensation maternelle qu'une réduction, voire un arrêt du traitement, pourrait entraîner, en particulier durant la période de vulnérabilité que représentent la fin de grossesse et le post-partum.

Recommandations officielles [52]

Le traitement au lithium pendant la grossesse n'est pas recommandé, en particulier au cours des 9 premières semaines d'aménorrhée, à moins qu'il ne soit jugé essentiel pour la santé de la mère. Il faut donc préconiser une contraception efficace et informer la patiente des risques tératogènes potentiels et de la nécessité d'une consultation pré-conceptionnelle.

Dans le cas d'une grossesse planifiée, il est préférable lorsque cela est possible, soit de recourir à un autre traitement thymorégulateur, soit d'interrompre le lithium dès le diagnostic le plus précoce de la grossesse (au plus tard à 4 SA) et jusqu'à la fin de l'organogenèse cardiaque (50^e jour post-conception), afin de limiter le risque potentiel de malformation cardiaque. Toutefois, après avis spécialisé, si l'arrêt du lithium à ce stade est jugé susceptible de compromettre l'équilibre psychiatrique maternel, la poursuite du traitement peut être envisagée à la dose minimale efficace, sous réserve d'une surveillance prénatale adaptée.

La découverte d'une grossesse ne doit pas conduire à l'arrêt brutal d'un traitement par lithium sans avis médical, en raison du risque élevé de décompensation psychiatrique. En cas de découverte d'une grossesse avant 10 SA, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une dizaine de jours et avant les 10 SA. Compte tenu de la demi-vie du lithium, la dernière prise doit intervenir 5 jours avant le début de l'organogenèse cardiaque, c'est-à-dire avant le 16^{ème} jour post-conceptionnel (4 semaines d'aménorrhée et 2 jours).

Si après avis spécialisé, l'interruption du lithium est difficile car elle risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du traitement est possible à la dose minimale efficace durant la période critique d'organogenèse cardiaque (J21 à J50 post-conception), et sous réserve d'une surveillance prénatale.

Si la grossesse est découverte après 10 SA, l'arrêt du lithium n'a plus d'intérêt dans la prévention d'une malformation. Le lithium peut être introduit ou poursuivi à posologie efficace.

En cas d'exposition au lithium pendant la période à risque de cardiopathie (J21 à J50 post-conception), la surveillance prénatale comprend :

- Échocardiographie en cas d'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse, à la recherche d'éventuelles malformations

- Contrôle accru des lithiémies maternelles tout au long de la grossesse et en particulier au troisième trimestre
- Maintien des lithiémies efficaces les plus basses possibles
- Surveillance d'une éventuelle déshydratation liée à des vomissements
- Surveillance du volume du liquide amniotique (cas d'hydramnios et diabète insipide fœtal rapportés).

Dans le post-partum, il est souhaitable de réajuster rapidement la posologie maternelle, en fonction des posologies efficaces, antérieures à la grossesse, tout en surveillant la lithémie. Une prise en charge immédiate et adaptée du nouveau-né est envisagée (surveillance du tonus, de la succion et du rythme cardiaque).

5.2.1.2 Anticonvulsivants

Valproate de sodium / Acide valproïque

L'acide valproïque ou valproate (DEPAKINE® – MICROPAKINE®) est utilisé dans le traitement de l'épilepsie. Le divalproate de sodium (DEPAKOTE®) et le valpromide (DEPAMIDE®) sont utilisés dans les troubles bipolaires.

Le mécanisme d'action repose principalement sur une augmentation de la transmission GABAergique, par inhibition de la GABA-transaminase, ce qui augmente la concentration cérébrale de GABA. Ils agissent également par blocage des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, contribuant à la stabilisation de la membrane neuronale et à la réduction de l'hyperexcitabilité corticale [53].

Effets indésirables associés

Effets obstétricaux et périnataux

Certaines études épidémiologiques ont suggéré un risque plus élevé de naître avec un faible poids pour l'âge gestationnel (PAG, défini comme un poids de naissance inférieur au 10^e percentile ajusté pour l'âge gestationnel, stratifié par sexe) pour les enfants exposés au valproate *in utero* par rapport aux enfants non exposés ou exposés à la lamotrigine. Un PAG a été observé chez environ 11-15 % des enfants exposés au valproate *in utero*, 8-9 % des enfants exposés à la lamotrigine, et 5-10 % des enfants non exposés [53].

Risques tératogènes

L'exposition à l'acide valproïque, même en monothérapie, est associée à un risque élevé de syndrome polymalformatif, estimé en moyenne à 10–11 % des grossesses exposées. Ceci est supérieur au risque de malformations majeures rencontré dans la population générale (environ 2-3 %) [58]. Le risque de malformations est clairement dose-dépendant : il augmente de manière proportionnelle à la posologie quotidienne, sans seuil identifiable de sécurité [54]. En

cas de polythérapie contenant de l'acide valproïque, le risque malformatif n'est pas sensiblement différent de celui qui existe en monothérapie d'acide valproïque [54].

Des anomalies congénitales ont été rapportées même à de faibles doses (≤ 600 – 650 mg/jour). Les malformations associées à l'exposition prénatale au valproate concernent principalement les structures :

Cardiaques

Elles incluent principalement les défauts de septation, correspondant à des anomalies de formation des cloisons séparant les cavités cardiaques, les anomalies valvulaires, liées à un développement altéré des valves et la coarctation de l'aorte, un rétrécissement de l'aorte lors de la fermeture du canal artériel impliqué dans la communication naturelle entre l'aorte et l'artère pulmonaire pendant la vie fœtale. Cette coarctation crée un obstacle au flux sanguin.

Le potentiel tératogène des valproates dépend étroitement de la période d'organogenèse embryonnaire. Les malformations cardiaques se développent le plus souvent entre la 5^e et la 9^e semaine d'aménorrhée, durant la formation des cloisons et des valves cardiaques.

Neurologiques

Les anomalies de fermeture du tube neural sont des malformations congénitales qui surviennent au cours du premier mois après la conception. Cela peut entraîner une anencéphalie, un spina bifida ou un encéphalocèle. La fréquence d'un spina bifida est estimée entre 2 % et 3 % chez les enfants exposés, contre environ 0,05 % dans la population générale [53].

Les anomalies de fermeture du tube neural surviennent majoritairement entre la 4^e et la 6^e semaine d'aménorrhée. Ces intervalles d'exposition critique justifient la contre-indication absolue du valproate pendant le premier trimestre de la grossesse, période où le risque malformatif est maximal [53].

Un exemple de spina bifida, l'une des principales anomalies de fermeture du tube neural associées à l'exposition prénatale au valproate, est présenté dans la figure 7.



Figure 7 : Spina bifida [55].

Urogénitales

L'hypospadias correspond à une anomalie morphologique du méat urinaire, qui n'est pas situé à l'extrémité du gland, mais sur la face ventrale de la verge. Cette malformation résulte d'un développement incomplet des tissus constituant la face ventrale du pénis et peut s'accompagner d'une courbure pénienne ainsi que d'un développement incomplet du prépuce.

La sévérité de l'anomalie varie selon la localisation du méat urinaire : dans les formes les moins sévères, celui-ci est situé à proximité du gland, tandis que dans les formes plus sévères, il peut se rapprocher de la base du pénis.

Squelettiques

Ces anomalies mineures incluent des atteintes réductionnelles des membres (souvent pré-axiales), parfois associées à des ectromélies ou à des doigts longs et fins (arachnodactylies) [56].

Des exemples de malformations des membres rapportées chez des sujets exposés in utero à l'acide valproïque sont présentés dans la figure 8.



Figure 8 : Malformations des membres observées après une exposition au valproate [56].

On observe également des fentes labio-palatines et des craniosténoses, notamment les trigonocéphalies correspondant à une malformation crânienne consécutive à la fusion prématurée des os du crâne au niveau de connexions appelées sutures.

La figure 9 compare l'aspect d'un crâne normal à celui d'un crâne présentant une trigonocéphalie, l'une des craniosténoses rapportées après une exposition prénatale à l'acide valproïque.

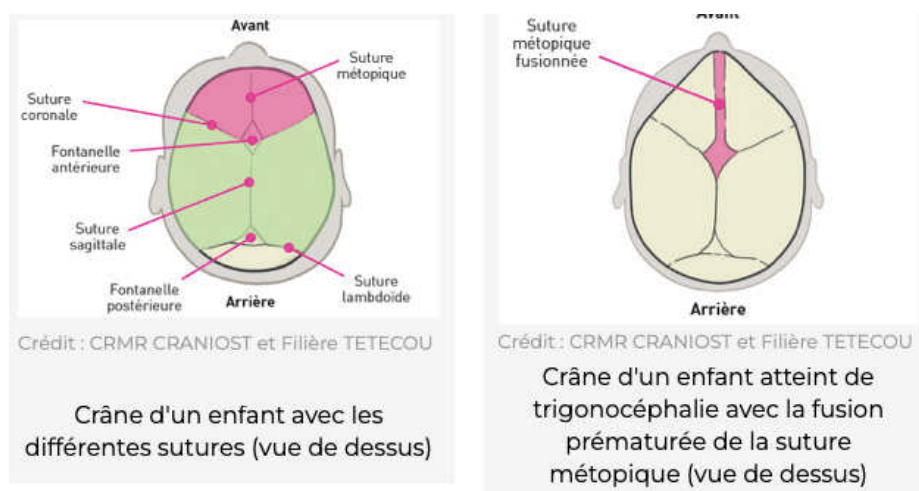


Figure 9 : Comparaison entre crâne d'un enfant normal et crâne d'un enfant atteint de trigonocéphalie [57].

Ces anomalies peuvent survenir à tout moment pendant la grossesse, sans qu'un intervalle d'exposition particulier ne soit identifié comme plus à risque. De plus, les dysmorphies faciales typiques peuvent être présentes, caractérisées par la présence de narines antéversées, d'une petite bouche, d'une lèvre supérieure fine, d'une lèvre inférieure éversée, d'un philtrum aplati et d'une proéminence médiane du front. Ces traits s'atténuent avec l'âge mais restent perceptibles chez le jeune adulte [56]. Plus rarement, une hyperlaxité ligamentaire ainsi que diverses anomalies oculaires peuvent également être observées.

Les principales caractéristiques faciales associées à une exposition prénatale au valproate et leur évolution au cours de la croissance sont illustrées dans la figure 10.



Figure 10 : Caractéristiques faciales associées à l'exposition au valproate à différents âges [56].

L'exposition *in utero* aux valproates peut également être associée à un déficit auditif, voire à une surdité, résultant soit de malformations de l'oreille et/ou du nez, soit d'une toxicité directe sur la fonction auditive. Les cas rapportés décrivent des atteintes auditives pouvant être unilatérales ou bilatérales [53].

Par ailleurs, l'exposition prénatale aux valproates peut entraîner des malformations oculaires, notamment des colobomes, malformations congénitales de l'œil caractérisées par une absence partielle de tissu dans l'iris, la rétine, la choroïde ou le nerf optique, due à un défaut de fermeture de la fissure optique pendant le développement embryonnaire, ou une microphthalmie, caractérisée par un globe oculaire de dimensions réduites. Ces malformations sont souvent observées en association avec d'autres anomalies congénitales.

Effets néonataux

L'acide valproïque passe le placenta : à terme, les concentrations néonatales sont équivalentes ou supérieures aux concentrations maternelles. Des thrombopénies, une diminution du fibrinogène, et une diminution des autres facteurs de coagulation ont été décrites dans quelques cas chez des nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement. Ces anomalies sont responsables d'un syndrome hémorragique. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés [53].

Quelques rares hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie chez des nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement [53]. De même, des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse [53].

Développement neurocomportemental

L'exposition prénatale aux valproates est associée à un risque accru de troubles cognitifs, comportementaux et moteurs, qui peuvent être mis en évidence parfois dès l'âge de 1 an. Le risque de troubles neuro-développementaux semble dose-dépendant lorsque les valproates sont utilisés en monothérapie, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque [53].

Trouble cognitif

Les enfants exposés présentent des atteintes du langage, de l'attention, de la mémoire et du quotient intellectuel (QI). Ils présentent une baisse moyenne globale de sept à dix points, avec une atteinte prédominante du QI verbal. Ces déficits persistent jusqu'à l'enfance (8–10 ans) et concernent environ 30 à 40 % des enfants exposés [53,58]. Le recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique est deux à six fois plus fréquent chez ces enfants.

Troubles du spectre de l'autisme et du comportement

L'exposition *in utero* multiplie par cinq à six fois le risque de troubles du spectre autistique (TSA) et par 1,5 à 2 celui de trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Ces troubles peuvent survenir même en l'absence de malformations congénitales. En présence de malformations (dysmorphie faciale en particulier), le risque neurodéveloppemental est plus élevé [53].

En pratique, tout enfant exposé aux valproates pendant la grossesse doit bénéficier d'un suivi neurodéveloppemental précoce, prolongé et multidisciplinaire, incluant l'évaluation des fonctions cognitives, motrices et comportementales dès les premiers mois de vie.

Recommandations officielles

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par l'acide valproïque et ses dérivés ne doit pas être utilisé sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Si aucun autre traitement n'est possible, le traitement ne peut être instauré qu'à condition de respecter le programme de prévention de la grossesse notamment :

- Qu'elles ne soient pas enceintes.
- Qu'elles utilisent au moins une méthode de contraception efficace.
- Une attestation d'information partagée doit être utilisée, dûment complétée et signée au moment de l'instauration du traitement par le médecin spécialiste et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par tout médecin et la patiente. Cette attestation doit être présentée à la pharmacie à chaque délivrance du médicament [53].

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement (au moins annuellement) [53].

Chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste doit réévaluer le traitement et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives avant la conception et avant que la contraception soit arrêtée. Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que les valproates présentent pour l'enfant à naître afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial [53].

Une supplémentation en acide folique avant la grossesse et en début de grossesse pourrait diminuer le risque d'apparition d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. À titre d'information, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate [53].

Si, en cas de situations exceptionnelles, malgré les risques connus associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse, et après évaluation attentive des traitements alternatifs, le valproate devait absolument être maintenu pour contrôler l'épilepsie chez une femme enceinte :

- il est indispensable d'utiliser la dose minimale efficace.
- il est recommandé de répartir la posologie quotidienne en plusieurs doses plus petites au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable aux autres formulations afin d'éviter les pics plasmatiques.

Toutes les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et recevoir des conseils concernant la grossesse exposée [53].

Avant l'accouchement, il est nécessaire de pratiquer un bilan de coagulation chez la mère, comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation car l'acide valproïque peut être responsable chez l'adulte de troubles de l'hémostase sans rapport avec les facteurs vitamine K dépendants : thrombopénie, diminution du fibrinogène, allongement du temps de saignement [53].

Un suivi rapproché du développement neurocomportemental de l'enfant est à instaurer et une prise en charge adaptée doit être mise en place au plus tôt en cas de nécessité.

Adolescents et hommes en âge de procréer

Une étude observationnelle rétrospective conduite dans 3 pays nordiques suggère une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de père traité par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, comparativement à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie. Le risque cumulé ajusté de TND était compris entre 4,0 % et 5,6 % dans le groupe valproate contre 2,3 % à 3,2 % dans le groupe composite lamotrigine / lévétiracétam. Le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas suffisant pour étudier les associations avec des sous-types spécifiques de TND [53].

Les limites de l'étude incluaient un facteur potentiel de confusion lié à l'indication et des différences dans la durée de suivi des groupes d'exposition. La durée moyenne de suivi des enfants du groupe valproate était comprise entre 5 et 9,2 ans contre 4,8 et 6,6 ans pour les enfants du groupe lamotrigine/ lévétiracétam. Un risque accru de TND chez les enfants de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception est possible, cependant le lien de causalité avec le valproate n'est pas confirmé. En outre, l'étude n'a pas évalué le risque de TND chez les enfants nés d'hommes arrêtant le valproate pendant plus de 3 mois avant la conception, c'est-à-dire permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate [53].

Par mesure de précaution, le prescripteur doit informer les adolescents et hommes en âge de procréer de ce risque potentiel et discuter avec eux :

- de la nécessité de mettre en place des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par valproate et au moins trois mois après l'arrêt de celui-ci, y compris pour leur partenaire.
- de ne pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins trois mois après l'arrêt du valproate.

Le traitement par valproate chez les adolescents et hommes en âge de procréer doit être régulièrement réévalué par le prescripteur afin de déterminer si le valproate reste le traitement le plus approprié. Pour les patients de sexe masculin prévoyant de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées et discutées avec les patients. Les situations individuelles doivent être évaluées au cas par cas [53].

Depuis le 6 janvier 2025, une attestation d'information partagée doit être utilisée, dûment complétée et signée au moment de l'instauration du traitement par le médecin spécialiste et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par tout médecin et le patient (ou son représentant légal). La délivrance du traitement par le pharmacien est conditionnée par la présentation de cette attestation [53].

Carbamazépine

La carbamazépine est indiquée dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et la prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires. Elle agit principalement en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants des neurones hyperactifs.

Cette molécule traverse librement le placenta, entraînant des concentrations fœtales et néonatales comparables à celles de la mère à terme. Son principal métabolite actif, la carbamazépine-époxyde, est également détecté dans le sang du cordon ombilical.

Cette exposition justifie une surveillance clinique néonatale, bien que les effets observés soient généralement modérés et transitoires.

Effets indésirables associés

Risques tératogènes

La carbamazépine passe le placenta. Les femmes exposées au premier trimestre de grossesse présentent un risque de malformations congénitales deux à trois fois supérieur à celui de la population générale qui est de 2 à 3 % [59]. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies du tube neural (spina bifida), des anomalies crânio-faciales (dont les fentes labiales/palatines), des malformations cardiovasculaires, des hypospadias, une hypoplasie des

doigts et d'autres anomalies impliquant différents organes. La période critique correspond à la fermeture du tube neural, entre la 4^e et la 6^e semaine d'aménorrhée.



Figure 11 : Nouveau-né présentant une microcéphalie congénitale [60].

D'autres anomalies, telles que des microcéphalies et des hypospadias ont également été rapportées. Ce risque de malformation peut être dose-dépendant [59].

Effets néonataux

En raison de son effet inducteur enzymatique hépatique, la carbamazépine peut interférer avec le métabolisme de la vitamine K et entraîner une diminution des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants chez le nouveau-né. Cette altération peut être responsable d'hémorragies néonatales précoces. Afin de prévenir ces troubles hémorragiques dans la descendance, il est recommandé d'administrer de la vitamine K1 à la mère au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né [59].

Développement neurocomportemental

Des troubles du développement neurologique ont été rapportés chez des enfants nés de femmes traitées par la carbamazépine seule ou en association avec d'autres substances pendant la grossesse. Les études relatives au risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse sont contradictoires et ne permettent pas d'exclure un risque.

Recommandations officielles [59]

La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes susceptibles de procréer, à moins que le bénéfice potentiel ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles.

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant deux semaines après l'arrêt du traitement. En raison de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, le traitement peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes susceptibles de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces. Au moins une méthode de contraception efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires, y compris une méthode de contraception de type mécanique (par exemple un préservatif), doivent être utilisées. Les conditions individuelles doivent être évaluées dans chaque cas, en impliquant la patiente dans la discussion, lors du choix de la méthode de contraception.

La femme doit être pleinement informée et comprendre le risque d'atteinte potentielle du fœtus si la carbamazépine est prise pendant la grossesse et, par conséquent, l'importance de prévoir une grossesse. Un test de grossesse chez les femmes susceptibles de procréer doit être envisagé avant l'instauration du traitement par la carbamazépine.

Lors de l'initiation du traitement, et une fois par an, le médecin s'assure que le traitement par carbamazépine est la meilleure option pour la patiente et signe avec elle une attestation d'information partagée. La délivrance auprès du pharmacien est conditionnée par la présentation de l'attestation annuelle valide.

En cas de désir de grossesse, une consultation préconceptionnelle est recommandée afin de réévaluer le traitement avant la conception et d'adapter la prise en charge.

En cas de grossesse non planifiée, l'arrêt brutal d'un traitement par un médicament antiépileptique doit être évité car il peut entraîner des crises susceptibles d'avoir des conséquences graves pour la femme et l'enfant à naître. La patiente doit être orientée vers un spécialiste afin de réévaluer le traitement par la carbamazépine et d'envisager des alternatives thérapeutiques.

Tout au long de la grossesse, il est recommandé, lorsque la situation clinique le permet, de privilégier un autre thymorégulateur que la carbamazépine. Si le traitement par carbamazépine doit être maintenu, il convient de recourir à une monothérapie, à la dose efficace la plus faible possible.

Une surveillance régulière des concentrations plasmatiques est alors recommandée, celles-ci pouvant être maintenues dans la partie basse de l'intervalle thérapeutique (4 à 12 µg/mL), à condition que le contrôle des crises soit satisfaisant.

Par ailleurs, afin de prévenir les hémorragies néonatales, une supplémentation maternelle en vitamine K1 (10 mg/jour) est recommandée durant les 15 derniers jours de grossesse. L'équipe obstétricale doit en être informée afin d'assurer l'administration de vitamine K par voie parentérale (IM ou IV lente) au nouveau-né dès la naissance.

Une supplémentation maternelle en vitamine D au cours du troisième trimestre pourrait également réduire les perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse chez la maman.

Enfin, une supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/jour doit être instaurée avant la conception et poursuivie pendant le premier trimestre de la grossesse afin de réduire le risque de malformations du tube neural.

En cas d'exposition pendant la grossesse, un suivi rapproché du développement neurocomportemental de l'enfant est à instaurer et une prise en charge adaptée doit être mise en place au plus tôt en cas de nécessité.

Lamotrigine

La lamotrigine est un antiépileptique appartenant à la classe des dérivés de la phényltriazine, dotée également de propriétés thymorégulatrices. Elle est largement utilisée en psychiatrie pour la prévention des épisodes dépressifs du trouble bipolaire, en particulier dans le trouble bipolaire de type II.

Son mécanisme d'action repose principalement sur le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants au niveau des membranes neuronales. Cette inhibition stabilise la membrane et réduit la libération excessive de neurotransmetteurs excitateurs, notamment le glutamate et l'aspartate, impliqués dans l'hyperexcitabilité neuronale et la pathophysiologie de l'épilepsie et des troubles de l'humeur.

Les changements physiologiques au cours de la grossesse peuvent modifier la pharmacocinétique de la lamotrigine, entraînant des variations de ses concentrations plasmatiques et de son efficacité thérapeutique. En particulier, l'augmentation de l'activité de l'enzyme hépatique UGT1A4, responsable de sa glucuronidation, accélère son métabolisme. Cette modification peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine et ainsi augmenter le risque de perte de contrôle des crises épileptiques pendant la grossesse.

Après l'accouchement, les taux de lamotrigine peuvent augmenter rapidement avec un risque d'effets indésirables dose-dépendants.

Effets indésirables associés

Comparée aux autres thymorégulateurs, la lamotrigine se distingue par un profil de sécurité plus favorable, en particulier concernant le risque tératogène. Elle constitue ainsi une option de choix chez les femmes en âge de procréer ou pendant la grossesse lorsque la poursuite d'un traitement médicamenteux est nécessaire.

Bien qu'elle traverse le placenta, les données disponibles ne rapportent aucun effet fœtal ou néonatal particulier, même en cas d'exposition au deuxième ou troisième trimestre. Les données issues d'un large ensemble d'études, incluant plus de 8 700 grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie au cours du premier trimestre, ne montrent pas d'augmentation

significative du risque de malformations congénitales majeures, y compris les fentes labio-palatines [61].

La lamotrigine a un léger effet inhibiteur sur l'acide dihydrofolique réductase et pourrait par conséquent théoriquement conduire à un risque de préjudices embryofœtaux par diminution des taux d'acide folique. La prise d'acide folique doit être envisagée lorsqu'une grossesse est prévue et durant le début de la grossesse [61].

Recommandations officielles [61]

En cas de grossesse non planifiée, il n'est pas recommandé d'interrompre la lamotrigine sans avis spécialisé, le risque de rechute psychiatrique ou épileptique étant plus préoccupant que le risque malformatif, qui demeure faible.

La lamotrigine peut être poursuivie en période préconceptionnelle et pendant la grossesse, à condition d'assurer un suivi thérapeutique rigoureux. Les concentrations sériques de lamotrigine doivent être surveillées avant, pendant et après la grossesse, car les concentrations plasmatiques tendent à diminuer dès le premier trimestre du fait d'une augmentation du métabolisme maternel avec un risque potentiel de perte de contrôle des crises. Si nécessaire, la dose doit être adaptée pour maintenir la concentration sérique de la lamotrigine au même niveau qu'avant la grossesse ou adaptée à la réponse clinique.

Après l'accouchement, la dose doit être adaptée rapidement pour prévenir un surdosage post-partum, le métabolisme revenant à son niveau antérieur.

La lamotrigine a un léger effet inhibiteur sur l'acide dihydrofolique réductase et pourrait par conséquent théoriquement conduire à un risque accru de préjudices embryofœtaux par diminution des taux d'acide folique. La prise d'acide folique doit être envisagée lorsqu'une grossesse est prévue et durant le début de la grossesse.

5.2.2 Antipsychotiques

Les antipsychotiques sont aujourd'hui largement utilisés dans le traitement des troubles bipolaires, aussi bien lors des épisodes aigus que dans le traitement de fond. Leur recours s'est notamment accru en raison des restrictions d'utilisation de certains thymorégulateurs, en particulier pendant la grossesse. Ils peuvent être prescrits seuls ou en association lorsque les thymorégulateurs sont contre-indiqués ou insuffisamment efficaces. Les données concernant leur utilisation pendant la grossesse ont été détaillées dans le **chapitre 4**; ce paragraphe se limite donc à rappeler leur place dans la prise en charge du trouble bipolaire.

Partie III : Prise en charge à l'officine et rôles du pharmacien

Chapitre 6 : Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge des femmes enceintes sous psychotropes

6.1. Suivi et coordination avec les autres professionnels de santé

La prise en charge des femmes enceintes traitées par psychotropes repose sur une approche pluridisciplinaire, dans laquelle le pharmacien d'officine occupe une place centrale. En tant que professionnel de santé de proximité, il est souvent le premier interlocuteur de la patiente et intervient de manière continue tout au long de la grossesse. Son rôle ne se limite pas à la dispensation du médicament, mais s'inscrit dans une démarche globale de sécurisation du traitement et de coordination des soins [62].

Dans le contexte particulier de la grossesse, certaines situations requièrent une vigilance, telles que la découverte d'une grossesse sous psychotrope, les modifications posologiques liées aux adaptations pharmacocinétiques gestationnelles ou la gestion du post-partum. Le pharmacien est alors en mesure d'alerter le prescripteur, d'orienter la patiente vers une consultation spécialisée et de s'appuyer sur les recommandations officielles pour étayer ses interventions.

Enfin, le suivi officinal permet une observation régulière de la patiente, favorisant le repérage précoce de signes de déstabilisation psychiatrique, de difficultés d'observance ou d'inquiétudes liées au traitement. Cette proximité contribue à renforcer le lien entre les différents acteurs de santé et à optimiser la qualité de la prise en charge, dans l'intérêt de la mère et de l'enfant à naître.

6.1.1 Un acteur pivot de la prise en charge coordonnée

Le pharmacien est souvent le professionnel de santé le plus accessible pour la patiente. Il participe au suivi thérapeutique en s'assurant de la cohérence des prescriptions avec l'état de grossesse, en identifiant les situations à risque (médicaments contre-indiqués, associations inappropriées, posologies inadaptées) et en vérifiant l'actualisation des ordonnances. Il contribue ainsi à la prévention des expositions médicamenteuses évitables et à la réduction des risques fœtaux et maternels. Par sa disponibilité, il peut repérer précocement des signes d'instabilité psychiatrique, des effets indésirables médicamenteux, des difficultés d'observance ou des interactions potentielles [63].

Ces observations alimentent un suivi attentif qui peut nécessiter une réorientation vers le prescripteur, le médecin généraliste, le psychiatre, la sage-femme ou d'autres intervenants spécialisés.

Cette fonction d'alerte contribue à la sécurité clinique de la prise en charge, notamment dans le cadre de traitements à risque élevé ou de situations particulières comme les modifications posologiques liées à la grossesse.

6.1.2 Communication interprofessionnelle

Le suivi thérapeutique optimal repose sur des échanges fluides entre professionnels. Le pharmacien peut contribuer à cette coordination par :

- Le partage d'informations utiles (dans le respect du secret professionnel et avec accord de la patiente) concernant l'adhésion, les effets indésirables rapportés ou les conduites à risque potentielles (automédication, arrêts brusques, modifications de doses).
- La participation à un circuit de soins structuré, notamment dans le cadre de réseaux périnataux, de programmes mère-enfant ou de réunions de concertation pluridisciplinaires lorsque cela est possible.
- La collaboration étroite avec les sages-femmes, les gynécologues (qui assurent une part croissante du suivi de grossesse) et avec les psychiatres pour ajuster les traitements psychotropes selon l'évolution clinique et les trimestres de grossesse.

6.1.3 Prévention des risques liés aux psychotropes

Une coordination pluridisciplinaire efficace soutient la prévention des risques liés à l'utilisation des psychotropes pendant la grossesse, notamment :

- la surveillance des paramètres biologiques lorsque nécessaire (par ex. : lithiémie pour le lithium).
- l'identification précoce de signes de toxicité fœtale ou néonatale.
- la gestion des situations d'exposition accidentelle à des médicaments contre-indiqués (par exemple valproate de sodium).
- la prévention du mésusage ou des arrêts intempestifs.

Le pharmacien contribue ainsi à sécuriser le parcours de soins et à renforcer la qualité de la prise en charge.

6.2 Ressources et outils à disposition du pharmacien

Afin d'assurer une prise en charge sécurisée et adaptée des femmes enceintes traitées par psychotropes, le pharmacien d'officine dispose de plusieurs ressources et outils d'aide à la décision. Ces outils permettent de promouvoir le bon usage du médicament, d'évaluer les risques materno-fœtaux et d'accompagner les professionnels de santé dans leurs choix thérapeutiques.

6.2.1 Bases de données médicamenteuses

Le groupe VIDAL, une référence européenne dans le domaine de l'information médicale et pharmaceutique, met à disposition des professionnels de santé des informations actualisées sur les médicaments, accessibles via le dictionnaire VIDAL, des plateformes en ligne et des applications numériques [64]. Pour chaque spécialité, le VIDAL reprend le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), document réglementaire rédigé par le laboratoire et validé par les autorités de santé dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. Le RCP regroupe l'ensemble des données scientifiques et techniques nécessaires à l'utilisation du médicament, incluant les indications, contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables et interactions médicamenteuses [65].

La Base de Données Publique des Médicaments est également un outil central d'information pour les professionnels de santé. Mise en ligne par les autorités sanitaires françaises, elle offre un accès gratuit, officiel et actualisé aux RCP, aux notices destinées aux patients, aux avis de la Commission de la Transparence ainsi qu'aux informations de pharmacovigilance. Son caractère institutionnel et sa facilité d'accès en font une source de référence privilégiée pour vérifier rapidement les données réglementaires et les recommandations d'utilisation, notamment chez la femme enceinte.

La base Thériaque, développée par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), propose également un accès aux RCP, aux informations sur les interactions médicamenteuses, aux excipients à effet notoire et aux équivalences thérapeutiques. Initialement orientée vers le secteur hospitalier, elle constitue néanmoins une ressource pertinente pour le pharmacien d'officine dans une démarche de sécurisation thérapeutique.

La base Claude Bernard intègre quant à elle des modules d'analyse d'ordonnance permettant la détection automatisée des interactions, des redondances thérapeutiques, des surdosages et des contre-indications. Cet outil présente un intérêt particulier dans le contexte de la polymédication, situation fréquente chez les patientes présentant des troubles psychiatriques chroniques.

Le pharmacien s'appuie ainsi sur ces informations pour analyser les prescriptions et sécuriser la dispensation.

6.2.2 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Historique et organisation

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) constitue la principale structure nationale spécialisée dans l'évaluation des risques médicamenteux pendant la grossesse. Sa création fait suite au drame de la thalidomide, qui a mis en évidence la nécessité d'une expertise dédiée à la tératologie médicamenteuse.

Le CRAT est composé d'une équipe pluridisciplinaire de médecins et de pharmaciens experts, travaillant en lien avec les autorités sanitaires telles que l'ANSM et l'ANSES. Il s'intéresse aux risques tératogènes, fœtotoxiques et néonataux, ainsi qu'aux expositions pendant l'allaitement, aux expositions paternelles et aux effets sur la fertilité [66]. Au niveau européen, le CRAT fait partie des membres fondateurs de l'European Network of Teratology Information Services (ENTIS), dont l'objectif est de coordonner les centres d'information en tératologie.

Le CRAT a pour missions principales de conseiller les professionnels de santé sur l'usage des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement, de contribuer à l'évaluation des risques et à la définition de stratégies thérapeutiques appropriées, de participer à l'expertise auprès des autorités sanitaires (HAS, ANSM, DGS, ANSES), d'assurer la formation des professionnels de santé et de participer au développement des connaissances en tératologie [67].

Le site du CRAT est en libre accès et constitue un outil de référence pour le pharmacien d'officine. Il permet une recherche par spécialité, substance active, classe thérapeutique ou

pathologie. Des rubriques spécifiques sont consacrées aux vaccins, à l'allaitement, à l'imagerie médicale, aux dépendances et aux expositions paternelles.

Le CRAT offre une aide à la décision complémentaire aux informations réglementaires du RCP, notamment dans les situations complexes ou lorsque les données sont limitées.

6.2.3 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Pharmacovigilance et organisation

Les médicaments mis sur le marché font l'objet d'une surveillance continue dans le cadre de la pharmacovigilance dite « post-AMM ». En France, ce dispositif est placé sous la responsabilité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et repose sur un réseau national de Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), mis en place à la fin des années 1970.

À ce jour, le réseau comprend 31 CRPV répartis sur l'ensemble du territoire français. Chaque centre est composé d'équipes pluridisciplinaires, principalement constituées de médecins et de pharmaciens, disposant d'une expertise en pharmacologie clinique et en pharmacovigilance [66].

Dans le contexte de la grossesse, les CRPV enregistrent les expositions médicamenteuses, assurent le suivi des patientes et participent à l'évaluation du lien de causalité entre un médicament et un effet indésirable suspecté. Ils contribuent ainsi à l'amélioration des connaissances nécessaires à une prescription plus sûre chez la femme enceinte.

Le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans ce dispositif en déclarant les effets indésirables et en sollicitant l'expertise des CRPV lorsque nécessaire.

6.3 Soutien à l'adhésion thérapeutique

Depuis la signature de la nouvelle Convention pharmaceutique le 9 mars 2022 et la mise en place de l'entretien pharmaceutique destiné aux femmes enceintes, le pharmacien d'officine dispose d'un outil structuré lui permettant de contribuer activement au soutien de l'adhésion thérapeutique. Cet entretien s'inscrit dans une démarche globale de sécurisation de la prise médicamenteuse pendant la grossesse et participe à la prévention des comportements à risque, notamment l'automédication et l'arrêt intempestif des traitements psychotropes.

Au-delà de cet entretien ponctuel, le rôle du pharmacien s'inscrit également dans une démarche plus large d'éducation thérapeutique du patient (ETP), visant à accompagner la femme enceinte dans la compréhension et la gestion de sa pathologie et de ses traitements, en particulier lorsqu'un psychotrope est nécessaire.

6.3.1 Entretien pharmaceutique court et adhésion thérapeutique

Contrairement aux entretiens pharmaceutiques dédiés à certaines pathologies chroniques, cet entretien est bref (environ 5 minutes), unique et peut être réalisé sans rendez-vous, y compris au comptoir. Il ne nécessite pas de formation spécifique préalable, mais implique que le pharmacien maîtrise les objectifs de la mission et sache mobiliser les ressources institutionnelles mises à disposition par les autorités sanitaires. Cette mission s'inscrit pleinement dans le rôle de santé publique du pharmacien et dans la promotion du bon usage du médicament.

L'entretien pharmaceutique de la femme enceinte a pour principaux objectifs de sensibiliser les femmes enceintes au risque tératogène ainsi qu'à l'importance de la vaccination. Il constitue un temps dédié à l'analyse des traitements prescrits et de l'automédication, à la vérification du statut vaccinal, ainsi qu'au repérage de comportements à risque.

Dans le cadre de l'adhésion thérapeutique, cet entretien permet au pharmacien de [67] :

- faire un bilan des médicaments prescrits ou pris en automédication ;
- de prévenir les arrêts intempestifs ou les modifications de traitement sans avis médical notamment dans le cas des psychotropes

- informer la patiente et évoquer de manière générale les risques pour elle et le fœtus liés à la prise de médicaments, en détaillant les recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- évoquer les risques liés à la consommation ou à l'utilisation d'autres substances (alcool, compléments alimentaires, phytothérapie, aromathérapie...)
- répondre aux interrogations de la patiente dans un espace d'échange accessible et rassurant .
- lui remettre le document de l'ANSM « Adoptez les bons réflexes » disponible sur les sites du Cespharm et de l'ANSM ou la lui envoyer via la messagerie sécurisée.
- lui envoyer par messagerie sécurisée le lien vers le « Grossesse en bonne santé » disponible dans l'espace assuré du site ameli.fr et le guide réalisé par l'Assurance Maladie , qui rappelle les différentes étapes de la grossesse, les rendez-vous médicaux... [67].

Chez la femme enceinte, l'enjeu n'est pas d'éviter systématiquement toute prise médicamenteuse, mais de sécuriser les traitements nécessaires tout en prévenant les expositions évitables. Le pharmacien rappelle que :

- certains médicaments sont formellement contre-indiqués ou soumis à des programmes de prévention des grossesses
- les risques varient selon le stade de la grossesse
- aucun traitement chronique ne doit être interrompu sans avis médical, en particulier les psychotropes.

Ce dialogue permet de prévenir les comportements d'inobservance liés à la peur du médicament, à l'automédication ou à une mauvaise compréhension des risques.

Cet entretien favorise l'expression des inquiétudes de la patiente, souvent liées à la peur des effets fœtaux, et permet de délivrer une information adaptée, claire et rassurante. Il contribue ainsi à renforcer la confiance dans le traitement prescrit et à améliorer l'adhésion thérapeutique.

6.3.2 Apport de l'éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'éducation thérapeutique du patient vise à aider la personne à acquérir ou maintenir les compétences nécessaires pour gérer sa maladie et son traitement au quotidien. Selon l'Organisation mondiale de la santé et la Haute Autorité de Santé, l'ETP constitue un levier essentiel pour améliorer l'observance thérapeutique, en particulier dans les maladies chroniques et les situations de vulnérabilité, telles que la grossesse.

Chez la femme enceinte traitée par psychotropes, l'ETP permet notamment de :

- améliorer la compréhension des troubles psychiatriques et de leur évolution
- expliquer le rôle du traitement dans la prévention des rechutes
- clarifier le rapport bénéfice-risque des psychotropes pendant la grossesse
- prévenir les idées reçues et les informations erronées pouvant circuler dans l'entourage ou sur internet [62].

L'ETP ne se limite pas à un échange ponctuel, mais s'inscrit dans un accompagnement progressif tout au long de la grossesse et en période post-partum. Les contacts répétés à l'officine permettent au pharmacien de renforcer les messages éducatifs, d'adapter son discours à l'évolution de la grossesse et de repérer précocement les situations de fragilité ou de non-adhésion.

Cette démarche contribue à sécuriser le parcours de soins, à prévenir les ruptures thérapeutiques et à améliorer la qualité de la prise en charge globale de la femme enceinte sous psychotropes, en complémentarité avec les autres professionnels de santé [62].

Les quatre étapes de la démarche d'éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) constitue une démarche structurée et personnalisée visant à accompagner le patient dans l'acquisition et le maintien de compétences nécessaires à la gestion optimale de sa maladie chronique. Dans le contexte particulier de la grossesse, période marquée par des enjeux cliniques, psychologiques et éthiques spécifiques, notamment lors de la prescription de psychotropes, l'ETP revêt une importance majeure. La démarche éducative s'organise classiquement en quatre étapes successives et interdépendantes.

1. Élaboration du diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif constitue la première étape fondamentale de la démarche d'ETP. Il permet une connaissance approfondie de la patiente et vise à identifier ses besoins éducatifs, ses attentes, ses représentations de la maladie, ainsi que ses compétences existantes. Cette étape repose sur un dialogue structuré et individualisé, prenant en compte les dimensions biomédicales, psychologiques, sociales et environnementales.

Dans le cadre de la grossesse, le diagnostic éducatif permet notamment d'explorer les perceptions de la patiente concernant les risques liés aux psychotropes, ses craintes pour le fœtus, son vécu psychique, ainsi que son degré d'adhésion au projet thérapeutique. Il s'agit également d'évaluer la réceptivité de la patiente à une démarche éducative et de repérer d'éventuelles difficultés d'apprentissage ou de compréhension. Ce diagnostic doit être réévalué régulièrement, en particulier lors de toute modification clinique ou contextuelle.

2. Définition d'un programme personnalisé d'éducation thérapeutique

À l'issue du diagnostic éducatif, un programme personnalisé d'ETP est défini conjointement par le professionnel de santé et la patiente. Cette étape consiste à formuler et à hiérarchiser les compétences à acquérir ou à renforcer, en cohérence avec la stratégie thérapeutique et le projet de vie de la patiente.

Dans le contexte de la prescription de psychotropes pendant la grossesse, ces compétences peuvent concerner la compréhension du rapport bénéfice-risque des traitements, l'identification des signes d'alerte psychiatriques, l'observance thérapeutique raisonnée, ainsi que le développement de compétences d'adaptation face à l'anxiété ou à la culpabilité fréquemment associées à la prise médicamenteuse durant la grossesse. Le programme doit être réaliste,

clairement explicité à la patiente et partagé avec l'ensemble des professionnels impliqués dans sa prise en charge.

3. Planification et mise en œuvre des séances d'ETP

La troisième étape correspond à la mise en œuvre opérationnelle du programme d'ETP. Elle repose sur l'organisation de séances éducatives individuelles, collectives ou alternées, en fonction des besoins de la patiente, de ses préférences et des ressources disponibles. Les contenus pédagogiques et les méthodes d'apprentissage sont sélectionnés afin de favoriser une participation active de la patiente et une appropriation progressive des compétences ciblées.

Dans le cadre de la grossesse, les séances individuelles sont souvent privilégiées afin de permettre une adaptation fine aux situations cliniques complexes et de favoriser l'expression des préoccupations personnelles. L'accompagnement éducatif s'inscrit dans une relation thérapeutique fondée sur l'écoute, l'empathie et le soutien à la motivation, éléments essentiels pour sécuriser la prise en charge psychotrope.

4. Évaluation des compétences et du déroulement de l'ETP

La dernière étape de la démarche d'ETP consiste en une évaluation individuelle et régulière. Celle-ci vise à apprécier les compétences acquises par la patiente, les changements mis en œuvre dans sa vie quotidienne, ainsi que son vécu du programme éducatif.

L'évaluation permet également de vérifier la pertinence du diagnostic éducatif initial et d'identifier la nécessité d'adapter ou de poursuivre l'accompagnement éducatif.

Dans le contexte de la grossesse, cette évaluation revêt un rôle clé pour ajuster la stratégie thérapeutique, renforcer l'autonomie décisionnelle de la patiente et sécuriser la continuité des soins, tant sur le plan psychiatrique qu'obstétrical. Elle peut conduire à la proposition d'une éducation thérapeutique de suivi, de renforcement ou de reprise approfondie, en fonction de l'évolution de la situation clinique et des besoins exprimés.

Conclusion

La prescription des psychotropes chez la femme enceinte constitue un enjeu majeur de santé publique, à la croisée de la pharmacologie, de la psychiatrie et de la périnatalité. Comme nous l'avons montré tout au long de ce travail, la grossesse s'accompagne de profondes modifications physiologiques susceptibles d'influencer la pharmacocinétique des médicaments, tout en exposant le fœtus à des risques potentiels liés au passage transplacentaire des substances.

Dans ce contexte, la prise en charge des troubles psychiatriques pendant la grossesse ne peut se limiter à une simple éviction médicamenteuse. En effet, l'absence de traitement peut avoir des conséquences délétères tant pour la mère que pour l'enfant, soulignant la nécessité d'une évaluation rigoureuse et individualisée du rapport bénéfice/risque. Les différentes classes de psychotropes présentent des profils de sécurité variables, imposant une connaissance approfondie de leurs effets potentiels, notamment en termes de tératogénicité, de fœtotoxicité et d'effets néonataux.

Le rôle du pharmacien apparaît alors central. Acteur de proximité, il participe à la sécurisation de la dispensation, à l'information des patientes et à la coordination avec les autres professionnels de santé. Son intervention contribue à prévenir les risques liés aux traitements, à favoriser l'adhésion thérapeutique et à accompagner les femmes enceintes dans une démarche de soins globale et adaptée.

Ainsi, la prise en charge des femmes enceintes sous psychotropes repose sur une approche pluridisciplinaire, intégrant à la fois les dimensions médicales, pharmacologiques et humaines. L'amélioration continue des connaissances, le développement d'outils d'aide à la décision et le renforcement de la collaboration entre professionnels de santé constituent des leviers essentiels pour optimiser la sécurité des traitements et le bien-être des patientes et de leurs enfants.

Annexes

ATTESTATION D'INFORMATION PARTAGÉE

Attestation destinée aux **FILLES, aux ADOLESCENTES et aux FEMMES** susceptibles d'avoir des enfants et traitées par les spécialités à base de valproate :

Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®,
Dépakote® ou Dépamide® et leurs génériques

- Cette attestation est remise par un médecin spécialiste neurologue, psychiatre ou pédiatre, aux filles, aux adolescentes et aux femmes susceptibles d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal*) et traitées par valproate.
- Les médicaments à base de valproate disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France **uniquement** dans le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire.

NB : les spécialités Depakote, Depamide et leurs génériques sont indiqués uniquement chez l'adulte.

- Cette attestation vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant légal*) et ont bien été compris.

- **Chez les patientes présentant une stérilité définitive**, ce traitement peut être initié par tout médecin. En effet pour ces patientes, les restrictions précitées de prescription et de délivrance du valproate ne s'appliquent pas.

- **Chez les patientes ne présentant aucun risque de grossesse, temporaire ou définitif**, seul le FEUILLET 1 de cette attestation doit être présenté à la pharmacie lors de la dispensation.

- **Chez les filles, adolescentes et femmes susceptibles de procréer**, un traitement par valproate doit être initié et renouvelé annuellement uniquement par un spécialiste neurologue, psychiatre ou pédiatre. Dans l'intervalle d'un an, le traitement peut être renouvelé par tout médecin.

- La présente attestation (feuille 2) doit être complétée (parties A et B) et signée par le médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et la patiente (et/ou son représentant légal*) :

- à l'initiation du traitement,
- puis chaque année,
- et quand la patiente envisage une grossesse ou est enceinte.

- Un exemplaire complété et signé :
 - sera conservé et archivé par le médecin spécialiste (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente) ;
 - sera conservé par la patiente (ou son représentant légal*),
 - une copie sera transmise au médecin traitant.

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du produit et notice) sont consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse URL suivante :

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/valproate-et-grossesse>

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec l'APESAC, en prenant en compte les recommandations du PRAC** et les commentaires des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate qui en assurent la diffusion.

*Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

** PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

Version 7 - Novembre 2024 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Annexe 1 : Attestation d'information partagée destinée aux adolescentes et femmes susceptibles d'avoir des enfants et traitées par les spécialités à base de Valproate (ANSM.2024).

ATTESTATION D'INFORMATION PARTAGÉE

Attestation destinée aux ADOLESCENTS et HOMMES susceptibles d'avoir des enfants et traités par les spécialités à base de valproate :

Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®,
Depakote® ou Depamide® et leurs génériques

- Cette attestation est remise par un médecin, aux adolescents et hommes susceptibles d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal*) et traités par valproate.
- Les médicaments à base de valproate disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France uniquement dans le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire.
NB : les spécialités Depakote, Depamide et leurs génériques sont indiqués uniquement chez l'adulte.
- Cette attestation vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate lors de la conception ont bien été expliqués au patient (et/ou son représentant légal*) et ont bien été compris.
- **Chez les adolescents et les hommes susceptibles de procréer**, un traitement par valproate doit être initié uniquement par un médecin spécialiste neurologue, psychiatre ou pédiatre. Le traitement peut ensuite être renouvelé par tout médecin.
- La présente attestation doit être complétée (parties A et B) et signée par le médecin et le patient (et/ou son représentant légal*) :
 - à l'initiation du traitement par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre)
 - puis chaque année, par tout médecin
 - et quand le patient envisage de concevoir un enfant.
- Un exemplaire complété et signé :
 - sera conservé et archivé par le médecin (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier du patient) ;
 - sera conservé par le patient (ou son représentant légal*),
 - une copie sera transmise au médecin traitant

Cette attestation devra impérativement être présentée à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du produit et notice) sont consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse URL suivante : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/valproate-et-grossesse>

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec les associations de patients et les sociétés savantes, en prenant en compte les recommandations du PRAC** et les commentaires des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate qui en assurent la diffusion.

* Pour les patients mineurs, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patients majeurs protégés par la loi, le représentant légal.
** PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

Version 1 - Novembre 2024 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Annexe 2 : Attestation d'information partagée destinée aux adolescents et hommes susceptibles d'avoir des enfants et traités par les spécialités à base de Valproate (ANSM.2024).

Attestation d'information partagée

Attestation destinée aux filles, aux adolescentes, aux femmes susceptibles d'avoir des enfants et aux femmes enceintes (et/ou leur représentant*) pour lesquelles un traitement par une spécialité à base de carbamazépine est envisagé ou est en cours :

TEGRETOL® et ses génériques

- Cette attestation est remise par un médecin aux filles, aux adolescentes, aux femmes susceptibles d'avoir des enfants et aux femmes enceintes (et/ou leur représentant*) pour lesquelles un traitement par carbamazépine est envisagé ou déjà en cours.
- Cette attestation vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation de la carbamazépine pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant*) et ont bien été compris.
- La carbamazépine est autorisée dans les indications suivantes : **épilepsie, trouble bipolaire, états d'excitation maniaque ou hypomaniaque, névralgies du trijumeau et du glossopharyngien ou douleurs neuropathiques.**
- Chez les patientes ne présentant aucun risque de grossesse, temporaire ou définitif, seul le FEUILLET 1 de cette attestation doit être présenté à la pharmacie lors de la dispensation.
- Cette attestation doit être complétée et signée par le médecin prescripteur (Section A) et la patiente ou son représentant* (Section B):
 - à l'initiation du traitement,
 - puis chaque année,
 - et quand la patiente envisage une grossesse ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
 - sera conservé et archivé par le médecin prescripteur (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente),
 - sera conservé par la patiente (ou son représentant*),
 - une copie sera transmise au médecin traitant si le médecin prescripteur n'est pas le médecin traitant.
- Cette attestation signée datant de moins d'un an devra impérativement être présentée à la pharmacie par la patiente (ou son représentant*) accompagnée de l'ordonnance pour toute délivrance du médicament.

Le résumé des caractéristiques du produit et la notice sont consultables sur la base de données publique des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante :

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr>



Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec les associations de patients, les sociétés savantes et les laboratoires commercialisant des médicaments à base de carbamazépine qui en assurent la diffusion.

RAPPELS POUR LES PATIENTES

La grossesse est une période particulière pendant laquelle les médicaments sont en général à éviter. Il peut toutefois y avoir des exceptions, notamment en cas de maladie chronique. Dans le cas où l'arrêt du traitement n'est pas possible, la patiente doit être informée des risques encourus pour l'enfant à naître.

Dans tous les cas, il est important de ne pas arrêter, modifier ou commencer un traitement sans l'avis d'un professionnel de santé, médecin, pharmacien ou sage-femme.

Cas particulier pour les patientes atteintes d'épilepsie

- Le traitement antiepileptique permet de diminuer la fréquence ou de supprimer les crises ainsi que leurs conséquences (chutes, accidents, mort subite ...). Le choix du traitement dépend en partie du type d'épilepsie.
- Cependant, compte tenu des risques pour l'enfant à naître que peut entraîner la prise de ce médicament, celui-ci peut être inadapté pendant la grossesse. Il est donc essentiel d'anticiper tout projet de grossesse et d'en parler avec votre médecin afin qu'il puisse adapter votre prise en charge en modifiant votre traitement si nécessaire.
- Il existe différents types de médicaments pour l'épilepsie. Ils ne présentent pas tous les mêmes risques pendant la grossesse. Pour obtenir des informations sur ces traitements, vous pouvez consulter la fiche d'information « **antiepileptiques et projet de grossesse** » en flashant ce QR code.
- **Dans tous les cas, n'arrêtez jamais seule votre traitement antiepileptique. En effet, mal prise en charge, votre épilepsie peut être dangereuse pour vous mais aussi pour votre futur enfant.**



Cas particulier pour les patientes atteintes de troubles bipolaires ou états d'excitation maniaque ou hypomaniaque

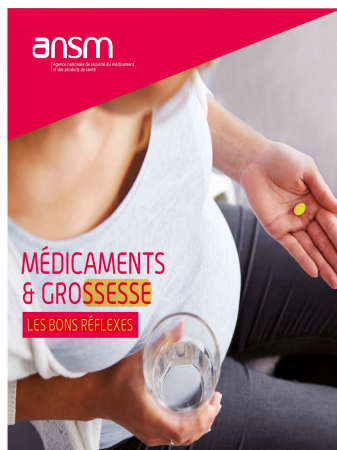
- Le traitement de votre trouble par la carbamazépine permet de stabiliser votre humeur.
- Cependant, compte tenu des risques pour l'enfant à naître que peut entraîner la prise de ce médicament, celui-ci peut être inadapté pendant la grossesse. Il est donc essentiel d'anticiper tout projet de grossesse et d'en parler avec votre médecin afin qu'il puisse adapter votre prise en charge en modifiant votre traitement si nécessaire.
- **Dans tous les cas, n'arrêtez jamais seule votre traitement par carbamazépine. En effet, un arrêt brutal du traitement peut conduire à l'apparition d'un épisode maniaque ou dépressif qui pourrait être délétère pour le déroulement de votre grossesse.**

Pour les patientes qui souffrent de névralgie du trijumeau ou de douleurs neuropathiques et traitées par carbamazépine, en cas de grossesse, prévenez dès que possible le médecin qui prend en charge vos douleurs pour qu'il adapte votre traitement.

*Pour les patientes mineures, les parents ou les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

Version 1 - 10/2024- Document élaboré et diffusé sous l'autorité de l'ANSM.

Annexe 4 : Attestation d'information partagée destinée aux filles, aux adolescentes, aux femmes femmes susceptibles d'avoir des enfants et aux femmes enceintes et traitées par les spécialités à base de Carbamazépine (ANSM. 2024).



ENCEINTE, LES MÉDICAMENTS, C'EST PAS N'IMPORTE COMMENT !

Une grossesse se prépare, en particulier si vous prenez des médicaments, qui peuvent être dangereux pour votre enfant.

En principe, les médicaments, y compris ceux vendus sans ordonnance, doivent être évités pendant la grossesse.

Parlez-en toujours avec votre professionnel de santé : lui seul peut vous conseiller et décider si vous pouvez ou non prendre un médicament.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Des pictogrammes d'avertissement "femme enceinte" figurent sur les boîtes de médicaments qui peuvent présenter un risque s'ils sont pris pendant la grossesse.

Pensez à vérifier la présence du pictogramme et à demander conseil à votre professionnel de santé.

Attention à l'usage pendant la grossesse

Ne pas utiliser sans avis médical

Attention à l'usage pendant la grossesse

Ne pas utiliser sans avis médical

RÈGLES D'OR

Certains médicaments comportent des risques pour votre santé et celle de votre enfant. Adoptez les bons réflexes pour une grossesse sereine.

1

Préparez votre grossesse avec votre médecin ou votre sage-femme

Informez-vous de votre projet de grossesse. Fixez le point sur votre état de santé et sur vos traitements en cours qui peuvent, si nécessaire, être modifiés vers des solutions compatibles avec la grossesse. Pensez à parler des médicaments sans ordonnance que vous prenez et des traitements pris par votre partenaire.

Cela vous permettra de commencer votre grossesse dans les meilleures conditions possibles. En effet, le début de la grossesse est la période où le risque de malformation est le plus important. A ce stade, la grossesse peut ne pas encore être connue.

2

Ne faites pas d'automédication

Demandez toujours conseil à un professionnel de santé avant de prendre n'importe quel médicament, y compris ceux sans ordonnance, ceux issus d'une ancienne prescription ainsi que ceux à base de plantes et les huiles essentielles.

3

N'arrêtez jamais seule votre traitement

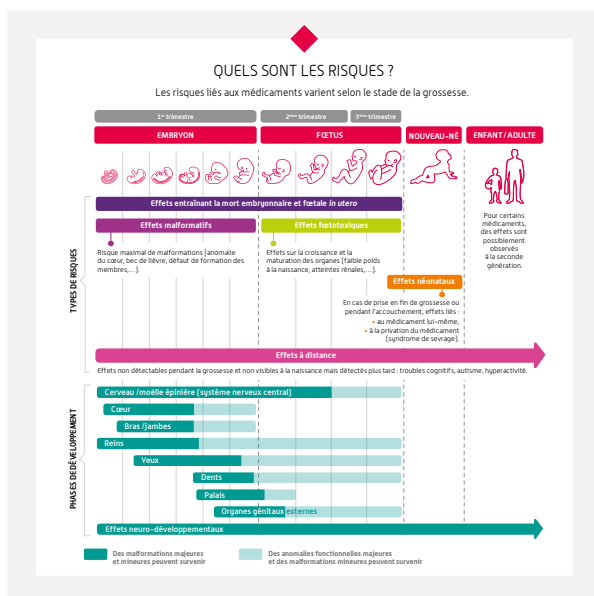
Découvrir que vous êtes enceinte ne doit jamais vous amener à décider seule d'arrêter votre traitement ou de modifier les doses prescrites : vous pouvez perdre les bénéfices de votre traitement ou vos symptômes peuvent réapparaître, ce qui pourrait mettre en danger votre santé et celle de votre bébé.

Demandez toujours son avis à votre médecin, pharmacien, sage-femme...

4

Informez tous les professionnels de santé qui vous suivent

- Si vous êtes enceinte, n'oubliez pas de l'indiquer aux professionnels de santé que vous êtes amenés à consulter (médecin, pharmacien, sage-femme, dentiste, kinésithérapeute, ostéopathe, ...). Ils en tiendront compte dans votre prise en charge.
- Si vous prenez déjà un médicament, informez dès que possible votre médecin de votre grossesse. Il évaluera la nécessité de poursuivre, de modifier ou d'arrêter votre traitement afin de garantir votre sécurité et celle de votre enfant à naître. Si nécessaire, il vous orientera vers des professionnels de santé spécialisés.



POUR EN SAVOIR PLUS

- Les professionnels de santé, médecins, pharmaciens, sages-femmes, etc. sont là pour vous aider. N'hésitez pas à leur poser des questions.
- Dans les notices accompagnant les boîtes de médicaments (rubrique "Grossesse et allaitement") ou sur la base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Sur la page dédiée : medicamentsetgrossesse.fr

VOUS AUSSI... VOUS POUVEZ DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES QUE VOUS RENCONTREZ

- Déclarer, c'est contribuer à une meilleure connaissance des médicaments utilisés, notamment chez la femme enceinte. Rendez-vous sur www.signalement-sante.gouv.fr

Date limite : Juin 2021



Annexe 4 : Médicaments et grossesse : les bons réflexes (ANSM. 2021).

Bibliographie

1. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(2):140-56.
2. Miller MT. Thalidomide embryopathy: a model for the study of congenital incomitant horizontal strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1991;89:623-74.
3. Ku CW, Zhang X, Zhang VRY, Allen JC, et al. Gestational age-specific normative values and determinants of serum progesterone through the first trimester of pregnancy. *Sci Rep*. 2021;11:4161.
4. Hannan FM, Elajnaf T, Vandenberg LN, Kennedy SH, et al. Hormonal regulation of mammary gland development and lactation. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(1):46-61.
5. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017;60(4):636-44.
6. Inserm. Enquête Nationale Périnatale 2021 : Les naissances, le suivi à deux mois et les établissements — situation et évolution depuis 2016. 2022.
7. Beghin D. Impact de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments : quelles répercussions en pratique ? *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2022;50(5):422-5.
8. Al-Enazy S, Ali S, Albekairi N, El-Tawil M, et al. Placental Control of Drug Delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;116:63-72.
9. Duham A, Almatroudi TA, Alghidani ZA, Alhunayni AS, et al. Pharmacokinetics of Maternal Drug Administration: Insights into Placental Transfer and Fetal Exposure. *J Pharm Bioallied Sci*. 2024;16(Suppl 4):S3743-5.
10. Herrick EJ, Bordoni B. Embryology, Placenta. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
11. Mao Q, Chen X. An update on placental drug transport and its relevance to fetal drug exposure. *Med Rev* 2021. 2(5):501-11.

12. Kotta-Loizou I, Pritsa A, Antasouras G, Vasilopoulos SN, et al. Fetus Exposure to Drugs and Chemicals: A Holistic Overview on the Assessment of Their Transport and Metabolism across the Human Placental Barrier. *Diseases*. 2024;12(6):114.
13. Fan M, Wu H, Sferruzzi-Perri AN, Wang YL, et al. Endocytosis at the maternal-fetal interface: balancing nutrient transport and pathogen defense. *Front Immunol*. 2024;15:1415794.
14. Chaphekar N, Dodeja P, Shaik IH, Caritis S, et al. Maternal-Fetal Pharmacology of Drugs: A Review of Current Status of the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Front Pediatr*. 2021;9:733823.
15. Liu XI, Green DJ, van den Anker JN, Rakhmanina NY, et al. Mechanistic Modeling of Placental Drug Transfer in Humans: How Do Differences in Maternal/Fetal Fraction of Unbound Drug and Placental Influx/Efflux Transfer Rates Affect Fetal Pharmacokinetics? *Front Pediatr*. 2021;9:723006.
16. Shahbazi MN, Pasque V. Early human development and stem cell-based human embryo models. *Cell Stem Cell*. 2024;31(10):1398-41.
17. VIDAL. Recommandations Prescription et populations particulières : Médicaments et femme en âge de procréer/grossesse. 2024.
18. Alwan S, Chambers CD. Identifying Human Teratogens: An Update. *J Pediatr Genet*. 2015;4(2):39-41.
19. Inserm. Atteinte cérébrale en cas de retard de croissance intra-utérin : un mécanisme dévoilé ? 2016.
20. Barry JM, Birnbaum AK, Jasin LR, Sherwin CM. Maternal Exposure and Neonatal Effects of Drugs of Abuse. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;61(S2):S142-55.
21. ANSM. Dossier thématique - Les risques de la prise de médicaments lors de votre grossesse. 2020.
22. Organisation mondiale de la Santé. Troubles anxieux. 2025.
23. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210(5):315-23.
24. Ameli.fr. Grossesse : bouleversement émotionnel, anxiété et dépression. Janvier 2026.

25. Zhou J, Zhang S, Teng Y, Lu J, et al. Maternal pregnancy-related anxiety and children's physical growth: the Ma'anshan birth cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023;23(1):384.
26. Knobbe H, Damer EA, Edens MA, Nij Bijvank BSWA, et al. Maternal and neonatal outcomes after benzodiazepine and benzodiazepine agonist exposure during pregnancy in women with mental disorders. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;89(10):3005-15.
27. Le CRAT. Anxiolytiques – Grossesse. Mise à jour avril 2024.
28. Base de Données Publique des Médicaments. Bromazepam 6mg. Mise à jour le : 23 septembre 2021.
29. Noh Y, Lee H, Choi A, Kwon JS, et al. First-trimester exposure to benzodiazepines and risk of congenital malformations in offspring: A population-based cohort study in South Korea. *PLoS Med*. 2022;19(3):e1003945.
30. Fujii N, Doi R, Narai T, Chiuriki N, et al. Clinical Characteristics of the Cleft Lip and/or Palate. *Yonago Acta Med*. 2023;66(4):440-7.
31. Lee H, Koh JW, Kim YA, Chun KC, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Exposure to Alprazolam in Pregnancy. *Front Pharmacol*. 2022 ;13.
32. Morton SU, Christodoulou J, Costain G, Muntoni F, et al. Multicenter Consensus Approach to Evaluation of Neonatal Hypotonia in the Genomic Era: A Review. *JAMA Neurol*. 2022;79(4):405-13.
33. Base de Données Publique des Médicaments. Phenergan 25 mg. Mise à jour le : 10 mars 2025.
34. Base de Données Publique des Médicaments. Hydroxyzine 25 mg. Mise à jour le : 10 juin 2021.
35. Base de Données Publique des Médicaments. Théralène 5 mg. Mise à jour le : 25 décembre 2023.
36. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, et al. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord*. 2017;219:86-92.
37. Jahan N, Went TR, Sultan W, Sapkota A, et al. Untreated Depression During Pregnancy and Its Effect on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(8):e17251.
38. Lebin LG, Novick AM. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Pregnancy: An Updated Review on Risks to Mother, Fetus, and Child. *Curr Psychiatry Rep*. 2022;24(11):687-95.
39. Bobo WV, White L, Hodge D, Moore K, et al. Maternal Use of Antidepressants in Pregnancy and the Risk of Postpartum Hemorrhage: An Electronic Health Record-Based Cohort Study. *Hum Psychopharmacol*. 2025;40(5):e70015.
40. Base de Données Publique des Médicaments. Paroxétine. Mise à jour le 25 novembre 2025.

41. Desautay P, Eude LG, Dreyfus M, Alexandre C, et al. Benefits and Risks of Antidepressant Drugs During Pregnancy: A Systematic Review of Meta-analyses. *Paediatr Drugs*. 2023; 25(3):247-65.
42. Mamillapalli L, Lu S, Witkin J, Gavaskar R, et al. A Review of Neonatal Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Withdrawal Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2025; 30(3):323-31.
43. Cornet MC, Wu YW, Forquer H, Avalos LA, et al. Maternal treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and delayed neonatal adaptation: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2024;109(3):294-300.
44. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Sim WS, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: An Update Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(3):331-8.
45. Le CRAT. Venlafaxine. Mise à jour mars 2023.
46. Base de Données Publique des Médicaments. Duloxétine. Mise à jour février 2026.
47. Huybrechts KF, Bateman BT, Pawar A, Bessette LG, et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study. *BMJ*. 2020; 368:m237.
48. Le CRAT. Antidépresseurs - Grossesse. Mise à jour le 30 mars 2023.
49. Tang W, Zhou LJ, Zhang WQ, Jia YJ, et al. Adverse perinatal pregnancy outcomes in women with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2023;262:156-67.
50. Joseph-Delaffon K, Eletri L, Dechartres A, Nordeng HME, et al. Neonatal outcomes after in utero exposure to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2024;39(10):1073-96.
51. Le CRAT. Neuroleptiques/antipsychotiques – Grossesse. Mise à jour mai 2025.
52. Le CRAT. Lithium – Grossesse. Mise à jour mars 2023.
53. Base de Données Publique des Médicaments. Acide valproïque. Mise à jour octobre 2025.
54. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, et al. Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy. *JAMA Neurol*. 2024 ;81(5):481-9.
55. Gulve K, Kuchewar V. Spina bifida: a rare clinical image. *Pan Afr Med J*. 2022;42:258.
56. Clayton-Smith J, Bromley R, Dean J, Journal H, et al. Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:180.
57. Filière de Santé Maladies Rares TETECO. Trigonocéphalie. 2022.
58. Madley-Dowd P, Ahlqvist VH, Forbes H, Rast JE, et al. Antiseizure medication use during pregnancy and children's neurodevelopmental outcomes. *Nat Commun*. 2024 ;15(1):9640.

59. Base de Données Publique des Médicaments. Carbamazépine. Mise à jour août 2025.
60. Hanzlik E, Gigante J. Microcephaly. *Children (Basel)*. 2017;4(6):47.
61. Base de Données Publique des Médicaments. Lamotrigine. Mise à jour juin 2025.
62. Urslak R, Evans C, Nakhla N, Marrie RA, et al. Peripartum mental health and the role of the pharmacist: A scoping review. *Res Social Adm Pharm*. 2023;19(9):1243-55.
63. Strowel C, Raynes-Greenow C, Pham L, Carter S, et al. Perinatal depression screening in community pharmacy: Exploring pharmacists' roles, training and resource needs using content analysis. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(5):1212-22.
64. VIDAL – Base de données médicamenteuse. 2026.
65. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) – Base publique des médicaments. Mise à jour mars 2026.
66. ANSM – Pharmacovigilance. Mise à jour janvier 2026.
67. Ameli.fr. L'entretien femme enceinte. Février 2025.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025 / 2026

Nom : Djouider
Prénom : Nourcine Taiba

Titre de la thèse : Prescription des psychotropes chez la femme enceinte

Mots-clés : grossesse, psychotropes, tératogénicité, pharmacocinétique, troubles psychiatriques, pharmacien d'officine

Résumé :

La grossesse s'accompagne de modifications physiologiques pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments et exposer le fœtus à des risques. La prescription des psychotropes constitue ainsi un enjeu majeur, nécessitant de concilier équilibre psychique maternel et sécurité fœtale.

Cette thèse analyse les principaux risques liés à ces traitements ainsi que les stratégies de prise en charge des troubles psychiatriques pendant la grossesse. Elle met en évidence l'importance d'une évaluation individualisée du rapport bénéfice/risque. Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans l'accompagnement des patientes, la sécurisation des traitements et la coordination des soins.

Membres du jury :

Président du jury et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Louis Cazin,
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie clinique à la Faculté de pharmacie, Université de Lille
Docteur ès sciences pharmaceutiques
Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte contre le Cancer des Hauts-de-France)
Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

Assesseur : Monsieur le Professeur Thierry DINE
Professeur des universités en Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Sophie Jammet
Docteur en pharmacie. Pharmacienne adjointe à Lille