

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 24 juin 2019
par

Sarah DIZENGREMEL

née le 25 novembre 1993, à Orléans (45)

**PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA DEPRESSION CHEZ
LA FEMME ENCEINTE**

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur Catherine FAGNERE
M. le Professeur Alexis DESMOULIERE
M^{me} le Docteur Anne COUBRET
M^{me} le Docteur Emilie CANTAREL

Président
Directeur
Co-Directrice
Juge



Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 24 juin 2019
par

Sarah DIZENGREMEL

née le 25 novembre 1993, à Orléans (45)

**PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA DEPRESSION CHEZ
LA FEMME ENCEINTE**

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur Catherine FAGNERE
M. le Professeur Alexis DESMOULIERE
M^{me} le Docteur Anne COUBRET
M^{me} le Docteur Emilie CANTAREL

Président
Directeur
Co-Directrice
Juge



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE



CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
--------------------	--



LAVERDET Betty

(1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PHAM Thanh Nhat

(1.09.2016 au 31.08.2017)
CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Anne COUBRET, Praticien attaché au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges, de m'avoir intéressée au sujet de la prise de médicaments au cours de la grossesse et de m'avoir accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse.

Je remercie également Monsieur Alexis DESMOULIERE, Professeur de Physiologie à la faculté de Pharmacie de Limoges, d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, votre disponibilité, vos conseils, vos nombreuses relectures et corrections.

J'adresse également mes remerciements à Madame Catherine FAGNERE, Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique à la faculté de Pharmacie de Limoges d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Je tiens aussi à remercier Madame Emilie CANTAREL, Pharmacien d'officine à la Pharmacie du Quercy à Mercuès, pour sa présence dans ce jury de thèse. Merci également pour sa gentillesse, sa disponibilité, ses nombreux conseils et son aide tout au long de mon stage de 6^e année ainsi que dans les mois qui ont suivi.

Je remercie également mes parents, pour leurs encouragements et leur présence durant toutes ces années, et pour m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles.

Je remercie ma sœur Blandine et mes amis, de m'avoir soutenue pendant ces années d'études ainsi que tout au long de la rédaction de cette thèse.

Enfin, je tiens à remercier Madame Marie SOUILLAC, Pharmacien titulaire ainsi que l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie du Quercy à Mercuès de m'avoir accueillie au cours de plusieurs étés, ainsi que lors de mon stage de 6^e année.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des enseignants.....	4
Remerciements	7
Droits d’auteurs	8
Table des matières	9
Table des illustrations.....	13
Table des abréviations	14
Introduction.....	15
PARTIE 1 : Généralités sur la prise de médicaments pendant la grossesse et l’allaitement.	16
I. Les différentes étapes de la grossesse	17
I.1. Les périodes pré-implantatoire et implantatoire.....	17
I.2. La période embryonnaire	19
I.3. La période fœtale.....	20
I.4. La période périnatale	20
II. Impact de la prise de médicaments selon les différentes périodes de la grossesse.....	21
II.1. Les périodes pré-implantatoire et implantatoire.....	21
II.2. La période embryonnaire	21
II.2.1. Les médicaments tératogènes	21
II.2.1.1 Les médicaments tératogènes contre-indiqués pendant la grossesse.....	22
II.2.1.1.1. Le thalidomide et lénalidomide	22
II.2.1.1.2. Les rétinoïdes.....	22
II.2.1.1.3. Le mycophénolate mofétil	23
II.2.1.1.4. Le valproate et ses dérivés	23
II.2.1.1.5. Le méthotrexate	24
II.2.1.1.6. Le cyclophosphamide	24
II.2.1.2 Les médicaments tératogènes utilisables au cours de la grossesse en l’absence d’alternative thérapeutique	25
II.2.1.2.1. Les antivitamines K (AVK)	25
II.2.1.2.2. Le lithium.....	25
II.2.1.2.3. Le carbimazole et thiamazole	26
II.2.1.2.4. La carbamazépine	26
II.2.1.2.5. Le phénobarbital	26
II.2.1.2.6. Le topiramate	27
II.2.1.2.7. La phénytoïne	27
II.3. La période fœtale.....	28
II.3.1. Les médicaments fœtotoxiques	28
II.3.1.1 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).....	28
II.3.1.2 Les inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II (ARA II).....	28
II.3.1.3 Le valproate et ses dérivés.....	29
II.4. La période périnatale	29
II.4.1. Les médicaments en période périnatale	29
II.4.1.1 Les psychotropes.....	30
II.4.1.2 Les bêtabloquants	30
II.4.1.3 La morphine et la codéine	30

II.5. Les pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements extérieurs des médicaments	31
III. Modifications des phases de pharmacocinétique au cours de la grossesse.....	33
III.1. Absorption.....	33
III.1.1. Absorption gastro-intestinale.....	33
III.1.2. Absorption cutanée	34
III.1.3. Absorption pulmonaire	34
III.2. Distribution	34
III.2.1. Augmentation du volume de distribution	34
III.2.2. Diminution du taux d'albumine	34
III.2.3. Distribution fœto-maternelle et augmentation du débit sanguin total.....	35
III.3. Métabolisation.....	35
III.3.1. Métabolisme hépatique	35
III.4. Elimination	36
III.4.1. Elimination rénale.....	36
III.4.2. Elimination biliaire	36
IV. Utilisation des médicaments au cours de l'allaitement	37
IV.1. Passage des médicaments dans le lait maternel	37
IV.2. Niveau d'exposition de l'enfant.....	37
IV.2.1. Biodisponibilité du médicament	38
IV.2.2. Quantité de médicament présente dans le lait	38
IV.2.3. Facteurs dépendants de l'enfant	38
IV.3. Compatibilité d'un médicament avec l'allaitement.....	38
IV.3.1. Données de pharmacocinétique	39
IV.3.1.1 Mesure des concentrations plasmatiques chez l'enfant.....	39
IV.3.1.2 Pourcentage de la dose maternelle ajustée au poids (DMAP) ou relative infant dose (RID)	39
IV.3.2. Données cliniques	39
IV.3.3. Profil de toxicité du médicament.....	40
IV.3.4. Conclusion sur la compatibilité d'un médicament au cours de l'allaitement	40
IV.3.5. Médicaments problématiques pendant l'allaitement.....	40
V. Sources d'informations disponibles concernant la prescription de médicaments chez la femme enceinte et allaitante	41
V.1. Les différents types de données	41
V.1.1. Les études animales	41
V.1.2. Les cas cliniques isolés	41
V.1.3. Les études épidémiologiques	41
V.1.3.1 Etudes de cohorte	41
V.1.3.2 Etudes cas-témoins.....	42
V.1.3.3 Les registres de malformations	42
V.2. Les règles de prescription	42
V.2.1. Chez la femme en âge de procréer	42
V.2.2. Chez la femme enceinte	43
V.3. Les sources d'informations.....	43
V.3.1. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	43
V.3.2. Les centres d'informations sur le médicament	43
V.3.3. Les ouvrages de référence	43



PARTIE 2 : Grossesse et dépression.....	44
I. La dépression.....	45
I.1. Définition.....	45
I.2. Diagnostic et symptômes.....	45
I.3. Répartition épidémiologique.....	45
I.3.1. Dans la population générale.....	45
I.3.2. Chez la femme enceinte.....	46
I.3.2.1 Les changements psychologiques au cours de la grossesse.....	46
I.4. Facteurs de risque.....	47
I.4.1. Dans la population générale.....	47
I.4.1.1 Les facteurs biologiques.....	47
I.4.1.2 Les facteurs psychologiques.....	47
I.4.1.3 Les facteurs environnementaux ou sociaux.....	47
I.4.2. Chez la femme enceinte.....	48
I.4.2.1 Les facteurs de vulnérabilité psychiatrique.....	48
I.4.2.2 Les facteurs gynécologiques et obstétricaux.....	48
I.4.2.3 Les facteurs environnementaux.....	48
I.5. Les différents troubles dépressifs au cours de la grossesse et du post-partum chez une femme ne présentant pas d'antécédents psychiatriques.....	49
I.5.1. L'épisode dépressif pendant la grossesse.....	49
I.5.2. Le baby blues.....	49
I.5.3. L'épisode dépressif du post-partum.....	49
I.5.3.1 Conséquences de la dépression post-natale sur les interactions mère-enfant.....	50
I.6. La grossesse chez une femme présentant des troubles dépressifs antérieurs à la grossesse.....	50
I.7. Les échelles d'évaluation de la dépression.....	51
I.7.1. Le questionnaire BDI (Beck Depression Inventory) annexe [54].....	51
I.7.2. L'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) annexe [54].....	51
I.7.3. Echelle d'évaluation de la dépression post-natale (EPDS) annexe [52].....	52
II. La prise en charge de la dépression pendant la grossesse.....	53
II.1. Les médicaments antidépresseurs pendant la grossesse.....	54
II.1.1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	56
II.1.2. Les antidépresseurs tricycliques.....	59
II.1.3. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa).....	61
II.1.4. L'agomélatine, la miansérine, la mirtazapine, la tianeptine, la vortioxétine.....	63
II.1.5. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO non sélectifs et IMAO sélectifs de type A).....	65
II.2. Les médicaments anxiolytiques pendant la grossesse.....	66
II.3. Les traitements non pharmacologiques.....	67
II.3.1. La psychothérapie.....	67
II.3.2. L'électroconvulsivothérapie.....	68
II.3.3. Les traitements complémentaires.....	68
II.4. Recommandations pour la prise en charge d'un épisode dépressif de l'adulte.....	69
II.4.1. Episode dépressif léger.....	69
II.4.2. Episode dépressif modéré.....	69
II.4.3. Episode dépressif sévère.....	70



II.5. La place du pharmacien	70
III. La prise en charge du baby blues et de la dépression post-natale	71
III.1. Le baby blues	71
III.2. La dépression post-natale	71
III.2.1. Les unités mère-enfant	71
IV. Le suivi de l'enfant	73
IV.1. Pendant la grossesse	73
IV.2. Après la grossesse	73
V. L'allaitement	75
V.1. Les médicaments antidépresseurs	75
V.1.1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	75
V.1.2. Les antidépresseurs tricycliques	77
V.1.3. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)	79
V.1.4. Les autres antidépresseurs	80
V.1.5. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	81
V.2. Les médicaments anxiolytiques	81
Conclusion	82
Références bibliographiques	83
Annexes	95
Annexe 1. Questionnaire BDI [54]	96
Annexe 2. Echelle MADRS [54]	99
Annexe 3. Echelle EPDS [182]	103
Annexe 4. Tableau récapitulatif	105
Serment de Galien	106



Table des illustrations

Figure 1 : Schéma d'un blastocyste [2]	17
Figure 2 : Implantation aux 6-7 ^e jour [3]	18
Figure 3 : Implantation aux 7-8 ^e jour [3]	18
Figure 4 : Implantation au 8 ^e jour [3]	18
Figure 5 : Implantation au 9 ^e jour [3]	19
Figure 6 : Carte valproate et Grossesse [25]	24
Figure 7 : Pictogramme « Médicament + Grossesse = Danger. Ne pas utiliser sauf en l'absence d'alternative thérapeutique » [43].....	31
Figure 8 : Pictogramme « Médicament + Grossesse = Interdit » [43]	32



Table des abréviations

AAP	Association Américaine de Psychiatrie
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA II	Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II
AVK	AntiVitamines K
BDI	Beck Depression Inventory
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV	Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CYP	Cytochrome P
DCI	Dénomination Commune Internationale
DMAP	Dose Maternelle Ajustée au Poids
DSM-5	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
ECG	Electrocardiogramme
EMA	Agence Européenne du Médicament
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMAO	Inhibiteur de Monoamine Oxydase
INPES	Insitut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IRSNa	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
MADRS	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PH	Potentiel Hydrogène
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RID	Relative Infant Dose
TCA	Temps de Céphaline Activée
TOC	Troubles Obsessionnels Compulsifs



Introduction

La prise de médicaments au cours de la grossesse peut représenter une source d'inquiétude à la fois pour la patiente elle-même, mais également pour l'ensemble des professionnels de santé. La mère et son futur enfant constituant un ensemble solidaire d'un point de vue physiologique et métabolique, la majorité des médicaments administrés à une femme enceinte seront susceptibles de provoquer des effets chez l'enfant à naître. Il sera important de prendre en compte cette notion lors de la prescription et de la délivrance d'un médicament à une femme enceinte.

Environ 2 à 4% des enfants naissent avec une malformation majeure dont les étiologies sont variables. Dans la majorité des cas, la cause est inconnue, et les médicaments ne représentent que 4 à 5% des malformations. Les maladies héréditaires ainsi que les aberrations chromosomiques sont d'autres éléments pouvant être responsables de ces malformations.

La dépression est une pathologie majoritairement féminine, et la grossesse de par l'ensemble des bouleversements physiques et psychologiques qu'elle implique, peut être à l'origine d'un trouble dépressif nécessitant parfois une prise en charge médicamenteuse.

Dans un premier temps nous évoquerons des généralités sur la prise de médicaments au cours de la grossesse afin de pouvoir comprendre l'impact que cet acte peut avoir pour une femme enceinte et son futur enfant. Dans un deuxième temps nous étudierons la dépression au cours de la grossesse et sa prise en charge.



PARTIE 1 : Généralités sur la prise de médicaments pendant la grossesse et l'allaitement



I. Les différentes étapes de la grossesse

La grossesse débute lors de la fécondation de l'ovocyte et se termine au moment de l'accouchement. Cela correspond généralement à 39 semaines de grossesse ou 41 semaines d'aménorrhée. Au cours de cette période, l'embryon appelé ensuite fœtus se développe. La grossesse peut être divisée en 4 périodes successives : les périodes appelées pré-implantatoire et implantatoire, la période embryonnaire, la période fœtale puis la période périnatale.

I.1. Les périodes pré-implantatoire et implantatoire

Les périodes pré-implantatoire et implantatoire se déroulent entre la fécondation et le 12^e jour de grossesse.

Au cours de la première semaine, l'œuf va subir de nombreuses divisions cellulaires tout en migrant de la trompe de Fallope où il a été fécondé jusque dans l'utérus pour permettre son implantation.

Les divisions cellulaires sont rapides et aboutissent à la formation de cellules filles appelées blastomères. Ces différentes divisions ne modifient pas le volume de l'œuf qui est entouré d'une enveloppe appelée zone pellucide qui l'empêche de grossir.

Au 3^e jour de grossesse, l'œuf alors composé d'environ 16 blastomères est appelé morula.

Au 4^e jour de grossesse, du liquide va pénétrer dans la morula, et occuper les espaces intercellulaires qui vont fusionner pour former une cavité qui porte le nom de blastocèle. Autour du blastocèle se trouve une couche externe de cellules, le trophoblaste, qui deviendra plus tard en association avec des structures d'origine maternelle, le placenta. Le bouton embryonnaire ou masse cellulaire interne sera à l'origine du futur embryon. Au moment où le blastocèle est formé, l'œuf prend alors le nom de blastocyste. C'est à ce stade que l'œuf arrive dans la cavité utérine.

L'arrivée de l'œuf dans la cavité utérine s'effectue par la migration tubaire qui est réalisée grâce à 3 facteurs : les battements ciliaires de l'épithélium tubaire, le flux tubaire liquidien dirigé vers l'utérus et les mouvements péristaltiques de la trompe. [1] [2]

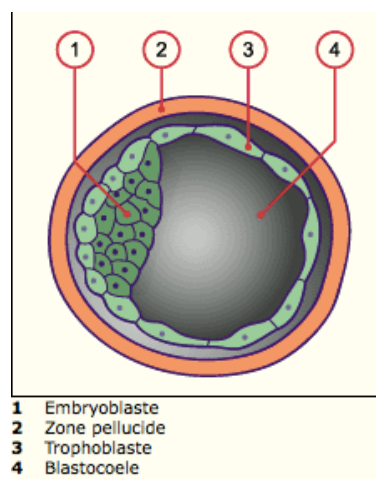


Figure 1 : Schéma d'un blastocyste [2]

Aux 6-7^e jours de grossesse, il y a éclosion du blastocyste qui abandonne sa zone pellucide. Le blastocyste peut ainsi entrer en contact avec l'endomètre et après une phase d'apposition puis d'adhésion, il commence son implantation. L'arrivée du blastocyste au contact de l'endomètre va avoir pour conséquence une prolifération des cellules du trophoblaste au niveau du pôle embryonnaire. Ces cellules trophoblastiques, en se divisant, vont perdre leurs membranes et former un tissu appelé syncytiotrophoblaste. Le syncytiotrophoblaste est un tissu hautement prolifératif qui va sécréter de nombreuses enzymes permettant au blastocyste de pénétrer à l'intérieur de la muqueuse utérine. Les autres cellules du trophoblaste restant au contact du blastocyste, gardent leurs membranes et prennent le nom de cytotrophoblaste. [3]

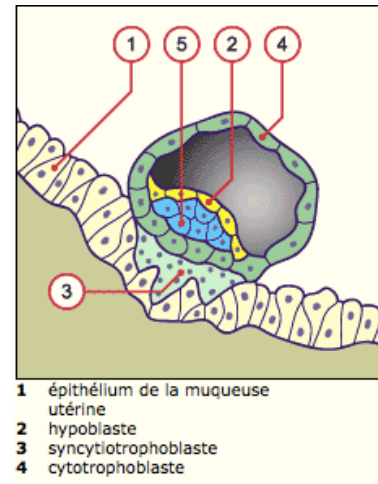
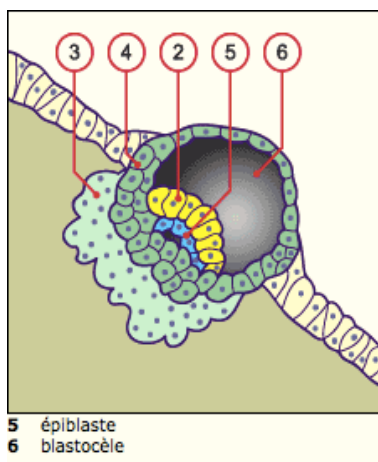


Figure 2 : Implantation aux 6-7^e jour [3]



Aux 7-8^e jours de grossesse, tout en continuant son implantation, le bouton embryonnaire prend la forme d'un disque constitué de deux feuillets. Le feuillet externe, composé de cellules cylindriques est appelé ectoblaste ou épiblaste. Le feuillet interne, composé de cellules cuboïdales porte le nom d'entoblaste ou hypoblaste. A ce stade, le disque embryonnaire est didermique, constitué de ces deux feuillets séparés par une membrane basale. [3] [4]

Figure 3 : Implantation aux 7-8^e jour [3]

Vers le 8^e jour de grossesse, une nouvelle cavité apparaît. Cette nouvelle cavité se forme par une prolifération des cellules de l'ectoblaste qui vont se plaquer contre le cytotrophoblaste et prendre le nom d'amnioblastes. Les amnioblastes forment alors une nouvelle membrane fine qui prend le nom d'amnios et qui délimite les contours de la nouvelle cavité appelée cavité amniotique.

Toujours durant le 8^e jour de grossesse, les cellules de l'entoblaste vont proliférer autour du blastocèle, tapisser le cytotrophoblaste et former une membrane appelée membrane de Heuser. Le blastocèle va alors prendre le nom de lécithocèle primaire ou vésicule vitelline primitive. [4]

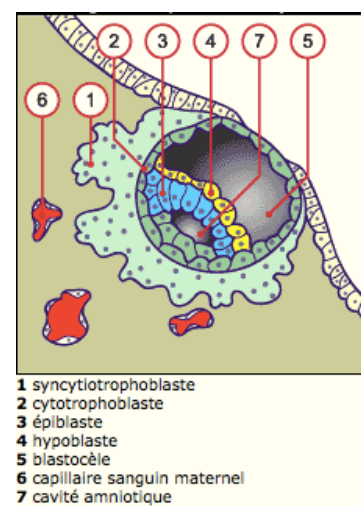
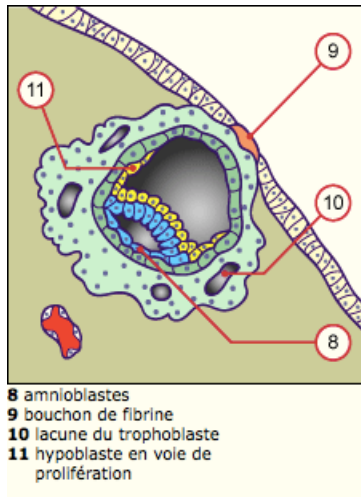


Figure 4 : Implantation au 8^e jour [3]



Au 9^e jour de grossesse, le blastocyste est complètement implanté dans l'endomètre et totalement entouré de syncytiotrophoblaste. Le point d'implantation du blastocyste est refermé par un caillot de fibrine. [3]

Figure 5 : Implantation au 9^e jour [3]

Au 12^e jour de grossesse, des lacunes apparaissent dans le syncytiotrophoblaste qui continue son invasion et qui va éroder les vaisseaux sanguins maternels. Le sang contenu dans ces vaisseaux sanguins va alors se déverser dans les lacunes du syncytiotrophoblaste. C'est le tout début de la mise en place de la circulation fœto-maternelle.

Egalement durant le 12^e jour de grossesse, l'ectoblaste va à nouveau proliférer et tapisser l'espace compris entre la membrane de Heuser et le cytotrophoblaste. Il va constituer ce que l'on appelle le mésoblaste extra-embryonnaire. Au niveau de ce mésoblaste extra-embryonnaire, des lacunes remplies de liquide vont apparaître et confluer pour former une nouvelle cavité, la cavité chorale. [3] [4]

I.2. La période embryonnaire

La période embryonnaire se déroule du 13^e au 56^e jour de grossesse, soit la fin de la 8^e semaine de grossesse.

Au 13^e jour de grossesse, il se produit à nouveau une prolifération de l'entoblaste, qui va permettre la formation d'une nouvelle cavité portant le nom de lécithocèle secondaire ou vésicule vitelline définitive.

Toujours durant le 13^e jour, le mésoblaste extra-embryonnaire va subir une condensation au niveau de la zone de jonction entre la cavité amniotique et le cytotrophoblaste. C'est ce que l'on appelle le pédicule embryonnaire. [4]

Au cours de la 3^e semaine de grossesse, l'embryon qui était jusque-là didermique, devient tridermique avec la mise en place du troisième feuillet embryonnaire qui va prendre le nom de mésoderme intra-embryonnaire. Ce troisième feuillet se met en place grâce à une prolifération et une migration des cellules ectoblastiques vers l'intérieur du disque embryonnaire didermique. [5]

Au cours de la 4^e semaine de grossesse, l'embryon qui est un disque, va se transformer en une structure à trois dimensions grâce au processus complexe de délimitation (ou plicature). En plus de permettre la formation de l'embryon en tant que structure à trois

dimensions, cette délimitation permet également la formation du cordon ombilical et de l'intestin primitif.

Au cours de la 4^e semaine, on assiste également à la formation du tube neural. Le tube neural correspond à une fusion des bords de la gouttière neurale qui provient de la plaque neurale formée par une prolifération des cellules ectoblastiques. [6] [7]

Entre la 4^e et la 8^e semaine de grossesse, se déroule l'organogenèse.

Au cours de l'organogenèse, les trois feuillets vont se différencier et constituer les ébauches des différents organes : sans entrer dans les détails, l'ectoblaste va être à l'origine du système nerveux, de l'épiderme, des phanères et des organes sensoriels ; l'entoblaste va être à l'origine de la thyroïde, de l'épithélium digestif et respiratoire, des glandes annexes du tube digestif (foie et pancréas) et d'une partie de la vessie ; le mésoblaste quant à lui sera à l'origine du tissu conjonctif de soutien, de l'appareil locomoteur (muscle, squelette), de l'appareil cardiovasculaire (sang, cœur, vaisseaux), et de l'appareil génital. [8]

I.3. La période fœtale

La période fœtale se déroule du 56^e jour de grossesse jusqu'à l'accouchement.

Tout au long de cette période, les organes qui se sont différenciés durant l'organogenèse continuent leur croissance, leur maturation et leur fonctionnalisation. [9]

I.4. La période périnatale

La période périnatale se déroule de l'accouchement jusqu'au 7^e jour après la naissance. [8]



II. Impact de la prise de médicaments selon les différentes périodes de la grossesse

La prise de médicaments pendant la grossesse aura un impact différent selon la période en cours au moment de la prise.

Par ailleurs, une grossesse peut être exposée à un risque médicamenteux même si la prise du médicament a eu lieu avant la conception. En raison de la durée nécessaire à l'élimination complète d'un médicament de l'organisme, la prise d'un médicament à longue demi-vie d'élimination avant le début de la grossesse pourra avoir des conséquences sur celle-ci. Le temps nécessaire à l'élimination d'un médicament de l'organisme est compris entre 5 et 7 demi-vies. [10]

II.1. Les périodes pré-implantatoire et implantatoire

Au cours de ces périodes, les échanges avec la mère sont réduits. De ce fait, les conséquences de l'exposition à un médicament sont considérées comme faibles et sont principalement marquées par un risque de fausse couche spontanée.

Au cours de ces périodes on parle de la loi du « tout ou rien », soit la prise du médicament aura un impact sur l'embryon et entraînera sa mort, soit l'embryon est indemne et la grossesse évoluera normalement. Pour ne pas impacter la suite de la grossesse, il faudra que le médicament soit totalement éliminé de l'organisme à la fin de cette période. [11]

II.2. La période embryonnaire

La période embryonnaire correspond à l'organogenèse. Au cours de cette période, la prise de médicaments expose l'embryon à un risque tératogène, c'est-à-dire à un risque d'anomalie morphologique.

Ce risque dépend de plusieurs facteurs : la nature du médicament, sa posologie, la durée d'exposition au médicament ainsi que la période d'exposition et des particularités génétiques de la mère et de l'enfant. [11]

II.2.1. Les médicaments tératogènes

Un médicament est considéré comme tératogène, lorsque sa prise au cours de la grossesse est associée à une incidence de malformation supérieure à l'incidence spontanée des malformations et que cette malformation touche un ou plusieurs organes précis.

Il n'existe pas de consensus en ce qui concerne la classification des médicaments tératogènes. Ils seront donc distingués ici en « médicaments à risque tératogène certain et élevé » et « médicaments à risque tératogène certain mais faible ».

Les médicaments tératogènes peuvent être séparés en deux catégories : ceux à proscrire pendant au moins les deux premiers mois de grossesse, et si possible au-delà sauf en cas d'indication exceptionnelle ; et ceux utilisables au cours de la grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre. [11] [12] [13]



II.2.1.1 Les médicaments tératogènes contre-indiqués pendant la grossesse

En raison du risque malformatif, ces médicaments sont contre-indiqués pendant la grossesse sauf en cas d'indication exceptionnelle. Chez la femme en âge de procréer, la prescription est possible uniquement en respectant les conditions du Plan de Prévention Grossesse, qui consiste en la mise en place d'une contraception efficace, la réalisation régulière de tests de grossesse, et la signature d'un accord de soins informant la patiente du risque tératogène. [11]

Parmi ces médicaments, on peut citer : le thalidomide et lénalidomide, les rétinoïdes, le mycophénolate mofétil, le valproate et ses dérivés, le méthotrexate et le cyclophosphamide. [11] [12]

II.2.1.1.1. Le thalidomide et lénalidomide

La prise de thalidomide (Thalidomide celgene®) au cours de la grossesse peut provoquer des malformations au niveau du squelette des membres de l'embryon ainsi que des malformations cardiaques. Il est considéré comme un médicament à risque tératogène certain et élevé.

Le lénalidomide (Revlimid®) est également considéré comme un médicament à risque tératogène certain et élevé de par sa structure proche de celle du thalidomide. [11] [13]

Chez la femme en âge de procréer, la contraception doit être débutée 4 semaines avant le début du traitement et poursuivie jusqu'à 4 semaines après l'arrêt des médicaments. Des tests de grossesse doivent également être réalisés toutes les 4 semaines pendant la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement. [13] [14] [15]

II.2.1.1.2. Les rétinoïdes

La prise d'isotrétinoïne (Acnetrait®, Contracne®, Curacne®, Procuta®, Roaccutane®), d'alitrétinoïne (Panretin®, Toctino®) ou d'acitrétinoïne (Soriatane®) par voie orale au cours de la grossesse peut être responsable de malformations au niveau du système nerveux central, de l'oreille externe, du cœur et de la face. Les rétinoïdes sont considérés comme des médicaments à risque tératogène certain et élevé.

Depuis Novembre 2018, suite à une réévaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments à base de rétinoïdes par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), les spécialités administrées par voie cutanée sont également contre-indiquées chez la femme enceinte. En effet, le passage des rétinoïdes dans la circulation sanguine à travers la peau ne peut être totalement exclu. [11] [13] [16] [17]

Chez la femme en âge de procréer, la contraception doit être débutée 4 semaines avant le début du traitement et poursuivie jusqu'à 4 semaines après l'arrêt des médicaments (la contraception doit être poursuivie jusqu'à 3 ans après la fin du traitement dans le cas de l'alitrétinoïne). Des tests de grossesse doivent aussi être réalisés toutes les 4 semaines pendant la durée du traitement et jusqu'à 5 semaines après l'arrêt du traitement (dans le cas de l'alitrétinoïne, la patiente devra réaliser un test de grossesse 2 mois après l'arrêt du traitement, puis régulièrement pendant les 3 ans qui suivent l'arrêt du traitement).



La délivrance de ces médicaments est également soumise à la présentation d'un carnet-patient qui doit être complété par le pharmacien. Les résultats des tests de grossesse réalisés tous les mois dans les 3 jours précédant la prescription doivent être mentionnés dans ce carnet. L'ordonnance est limitée à un mois de traitement, et la délivrance doit avoir lieu dans les 7 jours qui suivent la prescription. La prescription initiale est réservée aux dermatologues et les renouvellements peuvent être effectués par tout médecin. [13] [18] [19] [20] [21]

II.2.1.1.3. Le mycophénolate mofétil

La prise de mycophénolate mofétil (Cellcept®) au cours de la grossesse peut provoquer des malformations au niveau du cœur, des reins, de l'oreille, de la face, des doigts, mais peut également être responsable de spina bifida et de colobome. Il est considéré comme un médicament à risque tératogène certain et élevé. [11] [13]

Chez la femme en âge de procréer, la contraception doit être débutée 4 semaines avant le début du traitement et poursuivie jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du médicament. Deux tests de grossesse devront être réalisés avant la mise en place du traitement, à 8-10 jours d'intervalle. Par la suite, des tests de grossesse devront être répétés s'ils sont jugés cliniquement pertinents. [13] [22]

II.2.1.1.4. Le valproate et ses dérivés

La prise d'acide valproïque (Depakine®, Depakine chrono®, Micropakine®), de valpromide (Depamide®) et de divalproate de sodium (Depakote®) au cours de la grossesse, peut être responsable de l'apparition d'anomalies de fermeture du tube neural (en cas d'exposition entre le 17^e et le 30^e jour après la fécondation), de dysmorphies faciales, de malformations cardiaques, mais peut également être associé à un risque élevé de troubles graves du développement psychomoteur. Le valproate et ses dérivés sont considérés comme des médicaments à risque tératogène certain et élevé. [11] [13] [23]

Le 12 Juin 2018, la Commission Européenne relayée par l'ANSM, a décidé de renforcer les conditions de prescription du Valproate et de ses dérivés. Les spécialités à base de valpromide (Depamide®) et de divalproate de sodium (Depakote®) sont contre-indiquées pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Les spécialités à base d'acide valproïque (Depakine®, Depakine chrono®, Micropakine®) sont contre-indiquées pendant la grossesse, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée, et chez les femmes en âge de procréer.

Chez les femmes en âge de procréer, une exception est possible, en dernier recours, en cas d'échec des alternatives thérapeutiques et en respectant le Plan de Prévention Grossesse. La carte patiente informant sur le risque tératogène remise par le médecin ou le pharmacien sera maintenant intégrée dans la boîte du médicament. [24]



Valproate et grossesse - Éléments essentiels à retenir

Nom: Date:

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace pour ne pas être enceinte.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.

Ce que vous devez faire

- Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même.
- Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.
- N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé.

Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour toujours savoir quoi faire

Figure 6 : Carte valproate et Grossesse [25]

II.2.1.1.5. Le méthotrexate

La prise de méthotrexate (Imeth[®], Metoject[®], Nordimet[®], Novatrex[®]) au cours de la grossesse, peut être responsable de malformations réductionnelles des membres, du système nerveux central, de l'appareil cardiovasculaire, de la face et du crâne. Il est considéré comme un médicament à risque tératogène certain mais faible. [13]

Chez la femme en âge de procréer, une contraception doit être débutée avant le traitement et poursuivie jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. A l'instauration d'un traitement par méthotrexate, une absence de grossesse doit être vérifiée par un test de grossesse. [13] [26]

II.2.1.1.6. Le cyclophosphamide

La prise de cyclophosphamide (Endoxan[®]), au cours de la grossesse peut être à l'origine d'anomalies des membres, d'atteintes au niveau de l'œil, de crâniosténoses, de dysmorphies faciales, d'atteintes du système nerveux central, mais peut également provoquer

un retard de croissance intra-utérin. Il est considéré comme un médicament à risque tératogène certain mais faible. [11] [27]

Chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace devra être utilisée tout au long du traitement. En outre, à l'instauration du traitement, un test de grossesse doit être réalisé. [27]

II.2.1.2 Les médicaments tératogènes utilisables au cours de la grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique

Ces médicaments peuvent être utilisés au cours de la grossesse malgré leurs effets tératogènes en l'absence d'alternative thérapeutique. La décision de les prescrire durant la grossesse, nécessitera la réalisation d'un diagnostic anténatal et sera dépendante du bénéfice thérapeutique maternel attendu ainsi que des risques des traitements alternatifs et des connaissances actualisées. [11] [12]

Parmi ces médicaments on peut citer : les antivitamines K (AVK), le lithium, le carbimazole et thiamazole, la carbamazépine, le phénobarbital, le topiramate et la phénytoïne. [11] [12]

II.2.1.2.1. Les antivitamines K (AVK)

La prise de fluindione (Previscan®), de warfarine (Coumadine®) ou d'acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®) au cours de la grossesse, peut être à l'origine de malformations au niveau des os du nez et des phalanges, de ponctuation des épiphyses, mais peut également provoquer une perte embryonnaire. Les antivitamines K sont considérés comme des médicaments à risque tératogène certain mais faible. [11] [13]

La prise d'antivitamine K pendant la grossesse doit être réservée aux cas où l'héparine ne peut pas être utilisée. Dans ce cas, une échographie du massif facial, du squelette et du cerveau sera nécessaire. En cas de poursuite d'un traitement par antivitamine K au cours de la grossesse, un passage à l'héparine est à réaliser si possible à partir de la 36^e semaine d'aménorrhée.

Chez la femme en âge de procréer, une contraception est souhaitable durant un traitement par antivitamine K. [13] [28] [29] [30]

II.2.1.2.2. Le lithium

La prise de lithium (Téralithe®) au cours de la grossesse, peut être associée à des malformations au niveau du cœur, et des gros vaisseaux. Parmi les anomalies cardiaques, on peut également noter le risque de développement de maladie d'Ebstein. Le lithium est considéré comme un médicament à risque tératogène certain mais faible. [11] [13]

Si l'état maternel le permet, un arrêt progressif du lithium doit être envisagé, jusqu'au 50^e jour qui correspond à la fin de l'organogenèse cardiaque. Si l'arrêt du lithium n'est pas possible, le traitement peut être poursuivi en mettant en place une surveillance comprenant une échographie axée sur le cœur.

Chez la femme en âge de procréer, une contraception doit être débutée lors de la mise en place du traitement. L'absence de grossesse devra être vérifiée par un test de grossesse négatif à l'instauration du traitement, puis de façon régulière. [13] [31]

II.2.1.2.3. Le carbimazole et thiamazole

La prise de carbimazole (Néo mercazole[®]) ou de thiamazole (Thyrozol[®]) au cours de la grossesse, peut être responsable d'aplasies du cuir chevelu, d'atrésies des choanes et de l'œsophage, de dysmorphies faciales, ou d'anomalies de la paroi abdominale. Ils sont considérés comme des médicaments à risque tératogène certain mais faible. [12] [13]

Chez la femme enceinte en cas de traitement à base de carbimazole ou de thiamazole, une échographie de la face, de l'appareil digestif haut et de la paroi abdominale du fœtus devra être réalisée en cas d'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse. Dans le cas où la prise de ces médicaments a lieu au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse, une surveillance échographique de la thyroïde fœtale devra être prévue. Egalement, après l'accouchement, un bilan de la fonction thyroïdienne néonatale est souhaitable.

Chez la femme en âge de procréer, l'utilisation de carbimazole ou de thiamazole devra être évaluée en fonction du rapport bénéfice-risque propre à chaque patiente. [12] [32] [33]

II.2.1.2.4. La carbamazépine

La prise de carbamazépine (Tégréto[®]) au cours de la grossesse, peut provoquer des anomalies de fermeture du tube neural, mais peut également être responsable de fentes labiales et de malformations cardiaques. La carbamazépine est considérée comme un médicament à risque tératogène certain mais faible. [11] [13]

Chez la femme enceinte, l'arrêt du traitement par carbamazépine doit être envisagé sauf en l'absence d'alternatives moins tératogènes. Dans le cas où le traitement devrait être maintenu, une échographie axée sur le tube neural et la face sera réalisée.

Chez la femme en âge de procréer, la contraception doit être débutée lors de la mise en place du traitement, et poursuivie jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. [13] [34]

II.2.1.2.5. Le phénobarbital

La prise de phénobarbital (Alepsal[®], Gardéna[®]) au cours de la grossesse, peut être à l'origine de malformations telles que des cardiopathies, des fentes labio-narinales ou palatines, des hypospadias, mais aussi des dysmorphies faciales, des microcéphalies et des hypoplasies des dernières phalanges et ongles. Le phénobarbital est considéré comme un médicament à risque tératogène certain mais faible. [12]

Chez la femme enceinte, on préférera utiliser si possible un autre antiépileptique. Cependant, si l'interruption du traitement risque de compromettre l'équilibre maternel, sa poursuite est envisageable. Dans le cas où le traitement devrait être maintenu, la surveillance prénatale devra être orientée sur le cœur, la face et les organes génitaux externes. Chez les femmes traitées par phénobarbital jusqu'à l'accouchement, on peut parfois observer des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né tels qu'une sédation ou une hypotonie. Des symptômes liés à un sevrage peuvent également apparaître dans les jours qui suivent comme une hyperexcitabilité ou des troubles du sommeil.

Egalement, les concentrations plasmatiques maternelles de phénobarbital peuvent être diminuées au cours de la grossesse ; une surveillance clinique et plasmatique sera alors nécessaire pour permettre un éventuel ajustement de posologie.



Chez la femme en âge de procréer, la contraception doit être débutée lors de la mise en place du traitement, et poursuivie jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement. [12] [35] [36]

II.2.1.2.6. Le topiramate

La prise de topiramate (Epilex[®]) au cours de la grossesse, est associée à un risque de fente labio-narinaire et/ou palatine trois à cinq fois plus élevé que dans la population générale. De plus, des petits poids pour l'âge gestationnel sont fréquemment observés en cas d'exposition tout au long de la grossesse. Le topiramate est considéré comme un médicament à risque tératogène certain mais faible. [12]

Chez la femme enceinte, on préférera utiliser si possible un autre antiépileptique. Cependant, si l'interruption du traitement risque de compromettre l'équilibre maternel, sa poursuite est envisageable. Dans le cas où le traitement devrait être maintenu, la surveillance prénatale devra être orientée sur la face fœtale. En cas de poursuite du traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance de la croissance fœtale devra également être mise en place.

Egalement, les concentrations plasmatiques maternelles de topiramate peuvent être diminuées au cours de la grossesse, une surveillance clinique et plasmatique sera alors nécessaire pour permettre un éventuel ajustement de posologie.

Chez la femme en âge de procréer, la contraception doit être débutée lors de la mise en place du traitement, et poursuivie jusqu'à l'arrêt du traitement. [12] [37]

II.2.1.2.7. La phénytoïne

La prise de phénytoïne (Di-hydan[®], Dilantin[®]) au cours de la grossesse, peut être responsable de malformations crâniocfaciales et d'une hypoplasie des phalanges. La phénytoïne est considérée comme un médicament à risque tératogène certain mais faible. [11] [13]

Chez la femme enceinte, l'arrêt du traitement par phénytoïne doit être envisagé sauf en l'absence d'alternatives moins tératogènes. Dans le cas où le traitement serait maintenu, des échographies axées sur les organes cibles des malformations devront être réalisées.

Chez la femme en âge de procréer, une contraception doit être débutée lors de l'instauration du traitement, et poursuivie jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. [13] [38]

En raison de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, du phénobarbital, du topiramate et de la phénytoïne, l'efficacité des estrogènes et/ou progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux peut être diminuée, il conviendra alors d'associer une méthode de contraception mécanique. L'absence de grossesse devra être vérifiée par un test de grossesse négatif à l'instauration du traitement. [12] [13] [34] [35] [36] [37] [38]



II.3. La période fœtale

La période fœtale correspond à la période de croissance, de maturation histologique et fonctionnelle des différents organes qui se seront formés au cours de la période embryonnaire. Au cours de cette période, la prise de médicaments expose le fœtus à un risque fœtotoxique. Cette prise de médicaments peut avoir des conséquences diverses telles que : un défaut de maturation de certains organes (système nerveux central ou organes génitaux), des anomalies fonctionnelles (insuffisance rénale), de possibles effets pseudo-tératogènes (arthrogrypose).

Certaines de ces atteintes peuvent être décelées au cours des échographies, comme l'insuffisance rénale ou le retard de croissance intra-utérin, mais ce n'est pas toujours le cas. Certaines anomalies comme un retard mental ou des troubles du comportement, ne pourront être détectées que tardivement. [11]

II.3.1. Les médicaments fœtotoxiques

Un médicament est considéré comme fœtotoxique, lorsque sa prise au cours de la grossesse est associée à une atteinte de la croissance ou de la maturation histologique et fonctionnelle des organes. [11]

Parmi les principaux médicaments fœtotoxiques, on peut citer : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; les inhibiteurs du système rénine-angiotensine avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA II) ; mais également, le valproate et ses dérivés (cités précédemment) pouvant être responsables de graves troubles neurocomportementaux. [12]

II.3.1.1 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Tous les AINS y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 sont considérés comme fœtotoxiques.

La prise d'AINS au cours de la période fœtale peut être associée à une fermeture prématurée du canal artériel qui peut avoir pour conséquence une hypertension artérielle pulmonaire, une insuffisance cardiaque, une atteinte de l'arbre vasculaire pulmonaire et une mort *in utero*.

De plus, la prise d'AINS peut provoquer une atteinte de la fonction rénale du fœtus pouvant être à l'origine d'une insuffisance rénale définitive chez le nouveau-né.

La prise d'AINS peut également entraîner un allongement du temps de saignement pouvant être responsable d'hémorragies chez la mère ou chez l'enfant.

Ainsi, tous les AINS sont contre-indiqués dès le 6^e mois de grossesse (24^e semaine d'aménorrhée), quelle que soit la voie d'administration. [13]

II.3.1.2 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

La prise de ces médicaments au cours de la période fœtale est associée à un risque d'hypotension fœtale, mais peut également être responsable d'une diminution du flux sanguin rénal pouvant provoquer une toxicité rénale se traduisant par un oligoamnios ou un anamnios,

avec une hypoplasie des os de la voûte crânienne, une hypoplasie pulmonaire, une contracture des membres, voire une mort fœtale.

Ainsi, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont contre-indiqués aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse, et déconseillés au 1^{er} trimestre. En cas de grossesse chez une femme traitée par ces médicaments, le relais devra se faire le plus tôt possible par une autre classe d'antihypertenseurs. [13]

II.3.1.3 Le valproate et ses dérivés

La prise d'acide valproïque (Depakine[®], Depakine chrono[®], Micropakine[®]), de valpromide (Depamide[®]) et de divalproate de sodium (Depakote[®]) au cours de la période fœtale est associée à un risque de thrombopénie, de diminution des facteurs de la coagulation, d'hypoglycémie et de troubles du développement psychomoteur. Des études montrent que la prise de valproate et de ses dérivés au cours de la grossesse peut provoquer chez les enfants exposés, des retards de développement dans la petite enfance, avec des retards dans l'acquisition de la marche ou de la parole, mais également des troubles de la mémoire ainsi qu'une diminution des capacités intellectuelles et verbales. De plus, des troubles autistiques sont retrouvés plus fréquemment chez ces enfants par rapport aux enfants non exposés.

Ainsi, il sera nécessaire de réaliser chez la mère avant l'accouchement, un dosage des plaquettes, du fibrinogène et du temps de céphaline activée (TCA). Chez les nouveau-nés, une surveillance des plaquettes, du fibrinogène, du TCA et de la glycémie devra être réalisée. [13] [39]

II.4. La période périnatale

En cas de prise d'un traitement médicamenteux à l'approche de l'accouchement, le nouveau-né peut rester exposé longtemps au médicament. Cela s'explique par le fait que les capacités métaboliques hépatiques ainsi que les capacités excrétrices rénales du nouveau-né sont encore limitées. On parle alors de risque d'imprégnation du nouveau-né.

Une imprégnation du nouveau-né se traduit par des manifestations néonatales qui seront dépendantes de l'action pharmacologique et des effets indésirables du médicament ainsi que de la quantité de médicament présente chez le fœtus avant l'accouchement. La durée de l'imprégnation est fonction du temps d'élimination du médicament par le nouveau-né, souvent plus long que chez l'adulte. De ce fait, une surveillance prolongée du nouveau-né après la naissance pourra être nécessaire.

Un syndrome de sevrage peut également apparaître chez le nouveau-né, après l'élimination du médicament, dans un délai plus ou moins long après la naissance. [11]

II.4.1. Les médicaments en période périnatale

Parmi les médicaments pouvant avoir un impact durant la période périnatale, on peut citer : les psychotropes, les bêtabloquants, la morphine et la codéine. En cas de prise de ces médicaments, il sera nécessaire de prévoir l'accueil du nouveau-né par une équipe pédiatrique informée du traitement pris par la mère. [13]



II.4.1.1 Les psychotropes

La prise de benzodiazépines en fin de grossesse peut provoquer l'apparition de signes d'imprégnation chez le nouveau-né tels qu'une hypotonie, des troubles de la succion, une somnolence, une dépression respiratoire... Plus rarement, un syndrome de sevrage peut également apparaître, se traduisant par une hypertonie, une hyperexcitabilité, des tremblements, des troubles du sommeil... Chez le nouveau-né, une surveillance de la fonction respiratoire et du comportement sera alors nécessaire et il sera préférable d'utiliser si possible, chez la femme enceinte, une benzodiazépine à demi-vie la plus courte possible telle que l'oxazépam. [13]

La prise de neuroleptiques peut également avoir des conséquences pendant la période périnatale. On peut retrouver chez le nouveau-né des symptômes tels qu'une dépression respiratoire, un syndrome extrapyramidal caractérisé par des mouvements anormaux, des tremblements, une hypertonie, mais également des signes d'imprégnation atropinique (tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité). De ce fait, une surveillance neurologique et digestive sera nécessaire chez le nouveau-né. Chez la femme enceinte, on préférera si possible un traitement par monothérapie, avec une réduction progressive des doses pendant les deux derniers mois de grossesse. [13]

En ce qui concerne les antidépresseurs, leur utilisation au cours de la période périnatale pourra aussi être responsable de l'apparition de symptômes nécessitant une surveillance chez les nouveau-nés exposés. [13]

II.4.1.2 Les bêtabloquants

Lors de la prise d'un médicament bêtabloquant jusqu'au terme de la grossesse, on peut observer une persistance de l'effet bêtabloquant jusqu'à plusieurs jours après la naissance, par imprégnation du nouveau-né. Cela se traduit par des symptômes tels qu'une hypoglycémie, une bradycardie, une hypotension artérielle ou une défaillance cardiaque. Une surveillance de la pression artérielle, de la glycémie et de la fréquence cardiaque sera donc nécessaire chez le nouveau-né. [13]

II.4.1.3 La morphine et la codéine

L'exposition aux médicaments morphiniques ou contenant de la codéine en fin de grossesse peut provoquer une imprégnation du nouveau-né se traduisant par une sédation et une dépression respiratoire. De plus, en fin de grossesse, une prise chronique de dérivés morphiniques ou de codéine peut être responsable d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né se caractérisant par une hyperexcitabilité, une agitation, des tremblements, des vomissements, des diarrhées, des convulsions. Par conséquent, une surveillance néonatale devra alors être envisagée. [40] [41]



II.5. Les pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements extérieurs des médicaments

Depuis le décret du 14 Avril 2017, les laboratoires pharmaceutiques ont pour obligation d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques. L'attribution d'un de ces pictogrammes est réalisée en fonction des informations mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament concerné. [42] [43]

Cette mesure peut présenter des risques puisqu'un très grand nombre de spécialités (60 à 70%) se sont vues attribuer ces pictogrammes « Danger » ou « Interdit ». Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), seules la quinzaine de molécules considérées comme tératogènes chez l'humain et la quarantaine de molécules fœtotoxiques auraient dû être concernées par cette mesure. Ce décalage est principalement lié au fait que le décret ne précise pas si les notions de tératogenèse ou de fœtotoxicité doivent être basées sur des données humaines ou si seules des données animales suffisent pour apposer ces pictogrammes.

Egalement, ces pictogrammes sont attribués sans distinction entre les médicaments pour lesquels la toxicité est avérée et ceux pour lesquels elle est seulement évoquée sans être confirmée. Cela provoque ainsi une confusion entre les molécules qui ne doivent pas être utilisées chez la femme enceinte et celles qui ne devraient pas l'être en première intention mais sans pour autant justifier l'apposition d'un tel pictogramme.

Cette généralisation des pictogrammes à un grand nombre de spécialités présente le risque de voir des patientes enceintes arrêter leur traitement ou refuser de prendre certains médicaments en raison de la présence de ces pictogrammes.

Ainsi, le pharmacien a un rôle important à jouer lors de la délivrance d'une spécialité présentant l'un de ces pictogrammes à une femme enceinte afin de lui en expliquer la signification.



Figure 7 : Pictogramme « Médicament + Grossesse = Danger. Ne pas utiliser sauf en l'absence d'alternative thérapeutique » [43]



Figure 8 : Pictogramme « Médicament + Grossesse = Interdit » [43]



III. Modifications des phases de pharmacocinétique au cours de la grossesse

La grossesse est caractérisée par des changements physiologiques liés à la présence et au développement de l'embryon puis du fœtus. Ces changements vont influencer les différentes phases de pharmacocinétique chez la femme enceinte.

Concernant le devenir du médicament chez la femme enceinte, deux notions fondamentales sont à prendre en compte : il existe une solidarité entre la mère et l'enfant sur le plan physiologique ainsi que sur le plan métabolique ; le placenta ne joue pas un rôle barrière puisqu'à l'exception des grosses molécules telles que l'héparine, l'insuline, les interférons ou les substrats de la glycoprotéine P, la majorité des médicaments administrés à la mère passent le placenta. [11]

III.1. Absorption

Il existe différents lieux d'absorption des médicaments en fonction de leur voie d'administration.

III.1.1. Absorption gastro-intestinale

En ce qui concerne les médicaments administrés par voie orale, l'absorption se fait au niveau gastro-intestinal. Elle sera principalement influencée par le pH gastrique, le temps de vidange gastrique et la motilité intestinale.

Au cours de la grossesse, on observe une augmentation du pH gastrique liée à la diminution de la production d'acide gastrique et à une sécrétion accrue de mucus. L'augmentation du pH gastrique va être responsable d'une augmentation de l'ionisation des acides faibles et une diminution de l'ionisation des bases faibles. Seuls les médicaments non ionisés peuvent traverser les membranes cellulaires ; de ce fait, au cours de la grossesse, on peut observer une diminution de l'absorption des acides faibles et une augmentation de l'absorption des bases faibles.

L'augmentation progressive des concentrations en progestérone au cours de la grossesse est responsable d'une relaxation des muscles lisses gastro-intestinaux. Cela va provoquer une augmentation du temps de vidange gastrique, et une réduction de la motilité intestinale. Ainsi, au cours de la grossesse, le temps de transit gastro-intestinal peut être augmenté de 30 à 50%. Cela va avoir plusieurs conséquences : l'augmentation du temps de contact entre la muqueuse gastrique et les médicaments, ce qui va permettre de favoriser l'absorption de certains médicaments ; mais également, le ralentissement du passage des médicaments dans l'intestin pour les médicaments qui ne sont pas absorbés au niveau de l'estomac, ce qui peut provoquer une baisse de la concentration sanguine maximale de ces médicaments et également une prolongation de leur délai d'action.

Un élément important à prendre en compte concernant la prise de médicaments par voie orale au cours de la grossesse, est la notion de nausées et de vomissements, qui peuvent réduire l'absorption des médicaments.

Ainsi, la modification du processus d'absorption au cours de la grossesse sera surtout dépendante des caractéristiques physico-chimiques des médicaments. [23]

III.1.2. Absorption cutanée

Au cours de la grossesse, on observe une augmentation du débit cardiaque et une vasodilatation, qui vont permettre d'accroître la perfusion cutanée mais également l'augmentation de l'état d'hydratation de la peau causée par la hausse du volume d'eau extracellulaire. Tous ces éléments vont faciliter l'absorption des médicaments, en particulier des médicaments hydrophiles.

Cependant, en fin de grossesse, au niveau des membres inférieurs, l'absorption peut être réduite à cause d'une diminution du débit sanguin causée par la compression de l'utérus sur la veine cave inférieure, qui provoque une diminution du retour veineux. [23]

III.1.3. Absorption pulmonaire

Au cours de la grossesse, on observe une augmentation du débit sanguin pulmonaire, ainsi qu'une hyperventilation. Ces éléments vont permettre une absorption plus rapide des médicaments administrés par voie pulmonaire chez la femme enceinte. [23]

III.2. Distribution

La présence du fœtus provoque la création d'un nouveau compartiment qui va avoir un impact sur la distribution des médicaments.

III.2.1. Augmentation du volume de distribution

On observe au cours de la grossesse, une augmentation du volume de distribution des médicaments, liée à une augmentation du volume plasmatique et de la quantité d'eau corporelle totale (retrouvée au niveau du liquide amniotique, du placenta et du fœtus). Cela va avoir pour conséquence une hausse du volume de distribution des médicaments hydrosolubles et ainsi une diminution de la concentration plasmatique pour une dose donnée. C'est le cas par exemple pour le Lamictal® (lamotrigine).

L'augmentation de la masse adipeuse pendant la grossesse va également provoquer une hausse du volume de distribution des médicaments liposolubles, ce qui aura pour conséquence une diminution de leur concentration plasmatique pour une dose donnée. De plus, la masse adipeuse peut agir comme un réservoir et être à l'origine d'un risque d'accumulation des médicaments liposolubles. C'est le cas par exemple des benzodiazépines liposolubles comme le Seresta® (oxazépam). [23]

III.2.2. Diminution du taux d'albumine

Au cours de la grossesse, on observe une diminution de la concentration des protéines plasmatiques, en particulier de l'albumine. Cette diminution serait due à une augmentation du volume plasmatique plus rapide que la production d'albumine.

Ce phénomène va avoir pour conséquence une hausse de la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine, qui peut être à l'origine d'un effet pharmacologique plus important puisque la quantité de médicament non lié parvenant au site d'action du médicament, sera plus grande. Cependant, cela ne sera pas le cas pour tous les médicaments

puisque toutes les autres modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse sont à prendre en compte. [23]

III.2.3. Distribution fœto-maternelle et augmentation du débit sanguin total

Au cours de la grossesse, on observe un débit sanguin total plus élevé, lié à la formation du placenta et à la mise en place d'une circulation fœtale. Le placenta, tout en maintenant une séparation physique entre la circulation maternelle et de la circulation fœtale, assure cependant les échanges entre la mère et le fœtus. Grâce à celui-ci, l'embryon puis le fœtus peuvent recevoir les nutriments et l'oxygène dont ils ont besoin, ils peuvent également évacuer leurs déchets.

La plupart des médicaments passent à travers le placenta par une diffusion passive de façon à équilibrer les concentrations entre la mère et le fœtus ; c'est le cas des molécules de faible poids moléculaire, non liées, non ionisées, fortement liposolubles. [23]

III.3. Métabolisation

III.3.1. Métabolisme hépatique

Au cours de la grossesse, on observe une augmentation du flux sanguin hépatique, qui ne semble pas affecter de manière significative le métabolisme des médicaments.

On peut également noter des modifications d'activité des différents enzymes permettant la métabolisation des médicaments. Certaines familles d'isoenzymes telles que la famille des isoenzymes CYP3A vont avoir une activité augmentée au cours de la grossesse, alors que d'autres enzymes telles que la famille des isoenzymes CYP1A2 vont voir leur activité diminuée. Concernant les médicaments métabolisés par le CYP3A4 on peut par exemple citer la carbamazépine, ou la nifédipine ; en ce qui concerne le CYP1A2, on peut citer la caféine ou la théophylline.

Une augmentation de l'activité enzymatique provoquera une accélération du métabolisme qui sera à l'origine d'une diminution des concentrations plasmatiques et donc une diminution de l'activité du médicament si les métabolites formés sont inactifs.

Au contraire, une diminution de l'activité enzymatique, provoquera une réduction du métabolisme qui sera à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament, pouvant être responsable d'un surdosage.

Certaines de ses modifications d'activités enzymatiques semblent être liées à l'augmentation du taux d'estrogènes et de progestérone au cours de la grossesse.

L'impact de la grossesse sur la phase de métabolisation des médicaments est d'autant plus difficile à prédire qu'il existe une grande variabilité interindividuelle concernant l'expression des isoenzymes hépatiques. [23]



III.4. Elimination

III.4.1. Elimination rénale

Au cours de la grossesse, on observe une augmentation du flot sanguin rénal de 40 à 65% et une augmentation de la filtration glomérulaire de 50 à 85%. Cela va provoquer une hausse de l'excrétion rénale de la fraction libre des médicaments éliminés par cette voie, comme par exemple, les aminosides, la digoxine, le gabapentine, le lithium ou la metformine. La filtration glomérulaire va ensuite diminuer progressivement au cours des dernières semaines de grossesse. [23]

III.4.2. Elimination biliaire

L'augmentation des concentrations d'estrogènes au cours de la grossesse est associée à un effet cholestatique pouvant être responsable d'une diminution de la clairance des médicaments éliminés par voie biliaire, comme par exemple la rifampicine. [23]

En conclusion, compte tenu de la multitude de facteurs impliqués, il est difficile de prédire l'impact de la grossesse sur la pharmacocinétique d'un médicament pour l'ensemble des femmes enceintes. Un contrôle de l'efficacité, des effets indésirables et des concentrations sanguines, pourra permettre des ajustements thérapeutiques si nécessaire. [23]



IV. Utilisation des médicaments au cours de l'allaitement

Au cours des premiers mois de la vie du nourrisson, l'allaitement maternel est considéré comme le meilleur mode d'alimentation. En effet, au cours des six premiers mois, le lait maternel évolue pour procurer à l'enfant un apport nutritionnel parfaitement adapté. L'allaitement maternel assure à l'enfant une protection contre les agents pathogènes, et les maladies atopiques chez les nourrissons prédisposés.

L'allaitement offre aussi des avantages à la mère, en diminuant le risque d'hémorragie du post-partum, en favorisant l'involution de l'utérus et en réduisant le risque de dépression du post-partum. [23]

IV.1. Passage des médicaments dans le lait maternel

La diffusion passive est le principal mécanisme impliqué dans le transfert des médicaments du compartiment sanguin maternel vers le compartiment lacté. De ce fait, les molécules sous forme libre, non liées aux protéines plasmatiques, vont pouvoir diffuser librement entre les deux compartiments selon un gradient de concentration (du compartiment le plus concentré vers le compartiment le moins concentré). La liaison aux protéines plasmatiques est ainsi le facteur le plus important du passage du médicament dans le lait.

On peut citer l'exemple du lithium dont la liaison aux protéines plasmatiques est presque nulle et qui passe ainsi très facilement dans le lait maternel. Inversement une molécule comme l'ibuprofène très fortement liée aux protéines plasmatiques, sera retrouvée en très faible quantité dans le lait maternel.

De plus, seules les molécules non ionisées vont pouvoir diffuser librement du compartiment sanguin maternel au compartiment lacté. Le lait étant légèrement plus acide que le plasma, les bases faibles non ionisées peuvent diffuser du plasma maternel vers le lait où elles auront tendance à s'ioniser, sans rediffusion possible vers le plasma maternel. Cela peut aboutir à une concentration des bases faibles dans le lait.

Il est aussi important de noter l'incidence du poids moléculaire, puisque les molécules de faible poids moléculaire auront une diffusion supérieure à celles de poids moléculaire plus élevé. La plupart des médicaments ont une masse moléculaire leur permettant de diffuser facilement dans le compartiment lacté, mais on peut par exemple noter le cas des héparines ayant un poids moléculaire élevé dont le transfert dans le lait sera limité.

Les molécules lipophiles pourront également diffuser plus rapidement que les molécules hydrophiles. C'est le cas des benzodiazépines et des antidépresseurs qui passent facilement dans le lait maternel. Les médicaments liposolubles auront aussi une capacité de concentration dans la fraction lipidique du lait. [23] [44]

IV.2. Niveau d'exposition de l'enfant

Les conséquences de l'exposition d'un enfant à un médicament au cours de l'allaitement seront directement liées à son niveau d'exposition systémique, et celle-ci sera dépendante de plusieurs facteurs. [45]

IV.2.1. Biodisponibilité du médicament

La biodisponibilité d'un médicament conditionne sa concentration dans la circulation sanguine et donc la quantité de médicament retrouvé dans le lait maternel auquel l'enfant sera exposé au cours de l'allaitement. Plus l'absorption d'un médicament est faible, plus les taux retrouvés dans le lait seront bas. Au cours de l'allaitement, il sera donc conseillé de privilégier les formes locales ou topiques, puisqu'en l'absence d'absorption digestive, on considère l'exposition comme négligeable. Dans le cas des formes orales, on préférera celles pour lesquelles la biodisponibilité est faible. [23] [45]

IV.2.2. Quantité de médicament présente dans le lait

L'exposition de l'enfant sera également dépendante de la quantité de médicament présente dans le lait, elle-même liée à plusieurs facteurs.

En effet, les concentrations plasmatiques maternelles augmentent avec la posologie du médicament et plus elles seront importantes, plus la quantité de médicament présente dans le lait sera élevée.

La quantité de médicament présente dans le lait est aussi dépendante de la capacité de passage de chaque molécule dans le lait, liée à ses caractéristiques physico-chimiques comme vues précédemment.

Enfin, elle sera liée au moment de la tétée par rapport au pic de concentration du médicament dans le lait, puisque plus la tétée sera proche du pic, plus la quantité de médicament absorbée sera importante. [44] [45]

IV.2.3. Facteurs dépendants de l'enfant

Le niveau d'exposition de l'enfant à un médicament au cours de l'allaitement sera aussi dépendant des facteurs qui sont propres à l'enfant. En effet, l'âge de l'enfant, son état de santé et le type d'allaitement (exclusif ou non) sont des facteurs à prendre en compte pour évaluer l'exposition à un médicament au cours de l'allaitement. La fréquence ainsi que la durée des tétées auront un impact sur la quantité de médicament ingérée par l'enfant. Plus l'enfant est âgé, moins le lait maternel occupe de place dans son alimentation. Inversement, un nourrisson allaité de manière exclusive sera exposé à des quantités de médicament plus importantes.

Les capacités d'élimination de l'enfant doivent également être prises en compte pour évaluer son exposition à un médicament. Lorsque celles-ci sont réduites comme chez le nouveau-né, en particulier en cas de prématurité, ou chez un enfant atteint d'une pathologie responsable d'un ralentissement de sa fonction hépatique ou rénale, l'exposition de l'enfant allaité sera augmentée. [23] [45]

IV.3. Compatibilité d'un médicament avec l'allaitement

L'évaluation de la compatibilité d'un médicament avec l'allaitement repose sur plusieurs éléments. Parmi ces éléments, on peut distinguer les données de pharmacocinétiques, les données cliniques et le profil de toxicité du médicament. [45]



IV.3.1. Données de pharmacocinétique

Les données de pharmacocinétique vont permettre d'évaluer le niveau d'exposition de l'enfant au médicament au cours de l'allaitement.

IV.3.1.1 Mesure des concentrations plasmatiques chez l'enfant

La mesure des concentrations plasmatiques chez l'enfant allaité est un bon indicateur de l'exposition de l'enfant au médicament. La concentration plasmatique tient compte du passage du médicament dans le lait, de la quantité réelle de lait consommée, et des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament chez le nourrisson. Ces concentrations plasmatiques chez l'enfant pourront être comparées aux concentrations thérapeutiques maternelles ou pédiatriques lorsqu'elles sont connues. Cependant, pour des raisons pratiques, ce type de données n'est disponible qu'occasionnellement. [23] [45]

IV.3.1.2 Pourcentage de la dose maternelle ajustée au poids (DMAP) ou relative infant dose (RID)

Un autre élément de pharmacocinétique pouvant être utilisé pour évaluer le niveau d'exposition de l'enfant est l'estimation de la quantité journalière de médicament ingéré par l'enfant pendant l'allaitement rapportée à son poids, en mg/kg/j.

Pour calculer cette estimation, on considère qu'au cours de ses premiers mois de vie, le nourrisson consomme en moyenne 150 ml de lait maternel par kilogramme de poids corporel et par jour. On peut donc estimer le niveau d'exposition de l'enfant à un médicament pris par la mère au cours de l'allaitement, si sa concentration dans le lait maternel est connue, en calculant la dose quotidienne de médicament reçue par l'enfant.

On compare ensuite cette dose à la dose quotidienne de médicament reçue par la mère rapportée à son poids. On obtient alors le pourcentage de la dose maternelle rapportée au poids.

$$\text{DMAP ou RID} = \frac{\text{Dose de médicament reçue par l'enfant}}{\text{Dose de médicament reçue par la mère}}$$

Une quantité reçue par l'enfant inférieure à 10% de la dose maternelle est considérée comme faible.

La dose quotidienne de médicament reçue par l'enfant peut également être comparée à la dose quotidienne recommandée en pédiatrie lorsqu'elle est connue. [23] [44] [45]

IV.3.2. Données cliniques

Les données cliniques sur l'utilisation d'un médicament au cours de l'allaitement permettent d'avoir connaissance de la présence ou de l'absence d'effets indésirables chez des enfants allaités et sont un autre élément majeur à prendre en compte afin de déterminer si un médicament est compatible ou non avec l'allaitement. L'utilisation de ces données cliniques peut être importante dans le cas, par exemple, d'un médicament présentant un pourcentage de la dose maternelle rapportée au poids supérieur à 10%. Si les données cliniques rapportent une bonne tolérance du médicament en pédiatrie ou au cours de

l'allaitement, cela peut permettre de rassurer les patientes quant à l'utilisation de ce médicament. [23]

IV.3.3. Profil de toxicité du médicament

Le profil de toxicité du médicament doit être pris en considération dans la détermination de la compatibilité d'un médicament avec l'allaitement, puisque la présence d'une longue demi-vie d'élimination ou de métabolites actifs peut avoir des conséquences chez l'enfant.

La vitesse d'élimination d'un médicament est un élément très important car en cas de longue demi-vie d'élimination, il peut y avoir un risque d'accumulation du médicament chez l'enfant. Il sera donc préférable de choisir un médicament à demi-vie courte. Ainsi, en conseillant à la patiente de prendre son médicament juste après la tétée, la majorité du médicament aura pu être éliminé avant la prochaine tétée.

De plus, en cas de longue demi-vie d'élimination, il sera important de s'interroger sur l'activité des métabolites puisque la présence de métabolites à longue demi-vie d'élimination, peut être responsable d'effets indésirables. [23] [45]

IV.3.4. Conclusion sur la compatibilité d'un médicament au cours de l'allaitement

Après l'étude des différents points évoqués précédemment sur la compatibilité des médicaments avec l'allaitement, plusieurs situations sont possibles :

- Soit le risque pour l'enfant allaité est peu probable ; dans ce cas l'allaitement est envisageable.
- Soit le risque pour l'enfant est décrit ; dans ce cas la prise du médicament ne sera pas compatible avec l'allaitement.
- Soit les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'existence ou non d'un risque pour l'enfant ; dans ce cas, la décision devra être prise au cas par cas.

Dans certaines situations, il peut aussi être conseillé à la patiente de suspendre son allaitement temporairement pendant la durée du traitement en tirant son lait.

De façon générale, au cours de l'allaitement, l'utilisation de la dose minimale efficace est recommandée afin de limiter l'exposition de l'enfant, sans toutefois compromettre l'efficacité du traitement pour la mère. Il est également conseillé de privilégier les molécules anciennes pour lesquelles des données ont été publiées plutôt que des molécules plus récentes. [23] [44] [45]

IV.3.5. Médicaments problématiques pendant l'allaitement

La majorité des médicaments pris par la mère au cours de l'allaitement se retrouve dans le lait maternel mais en très faible quantité. De ce fait, il existe peu de médicaments contre-indiqués au cours de l'allaitement. Parmi les contre-indiqués, on peut citer : l'amiodarone, les anticancéreux, le lithium, les rétinoïdes ... [23]



V. Sources d'informations disponibles concernant la prescription de médicaments chez la femme enceinte et allaitante

Les essais cliniques réalisés avant la mise sur le marché des médicaments n'incluant pas les femmes enceintes, il existe peu d'informations sur les risques encourus en cas de prise de médicaments au cours de la grossesse. En effet, au moment de la commercialisation d'un médicament, les données animales sont souvent les uniques informations disponibles à ce sujet puisque les seuls essais cliniques réalisés chez la femme enceinte ne concernent que les pathologies de la femme enceinte ou de l'enfant à naître. Dans les années suivant la commercialisation, des cas isolés de malformations peuvent apparaître, qui nécessiteront une confirmation par des études épidémiologiques. [11] [23]

V.1. Les différents types de données

V.1.1. Les études animales

La très grande majorité des médicaments tératogènes chez l'humain le sont aussi chez au moins une espèce animale. Depuis le début des années 1960, ces études sont donc requises pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament. Cependant, la sensibilité aux médicaments diffère d'une espèce à l'autre, ce qui limite l'utilisation de ces données animales pour prédire les effets tératogènes dans l'espèce humaine. [23]

V.1.2. Les cas cliniques isolés

Les cas cliniques isolés ou les séries de cas, sont les premières données à apparaître à la suite de la commercialisation d'un médicament. En se basant uniquement sur ces cas, il est difficile d'établir un lien de causalité entre un médicament et une malformation, mais ces données pourront être confirmées ultérieurement par les études épidémiologiques. [23]

V.1.3. Les études épidémiologiques

Les études épidémiologiques vont permettre d'évaluer au sein d'une population, si la prise d'un médicament au cours de la grossesse est associée à une complication pendant la grossesse ou chez l'enfant. Différentes méthodes épidémiologiques telles que les études de cohorte, les études cas-témoins, ou les registres de malformations sont utilisées. [11] [23]

V.1.3.1 Etudes de cohorte

Les études de cohorte ont pour but de comparer la fréquence des anomalies entre un groupe de femmes traitées par un médicament au cours de leur grossesse et un groupe de femmes enceintes non exposées à ce médicament.

Ces études de cohorte permettent d'évaluer si l'exposition à un médicament au cours de la grossesse augmente ou non le risque de survenue d'une anomalie, en comparant son taux d'incidence chez les femmes exposées à celui des femmes non exposées ; c'est ce que l'on appelle le risque relatif. Un risque relatif égal à 1 signifie que l'exposition au médicament au cours de la grossesse n'augmente pas le risque de survenue de l'anomalie. Au contraire, un risque relatif supérieur à 1 signifie que l'exposition au médicament au cours de la grossesse, augmente le risque de survenue de l'anomalie.

Les études de cohorte présentent l'avantage de pouvoir estimer un taux d'incidence d'une anomalie. En revanche, ces études sont longues, coûteuses, et nécessitent des effectifs importants. [11] [23]

V.1.3.2 Etudes cas-témoins

Les études cas-témoins sont rétrospectives, c'est-à-dire qu'elles consistent à vérifier si des enfants présentant une anomalie spécifique (les cas) ont été exposés à un médicament plus fréquemment que les enfants ne présentant aucune anomalie (les témoins).

Ces études permettent d'évaluer le lien entre une malformation rare et un médicament. Pour ce faire, on effectue le rapport des proportions d'expositions chez les cas et les témoins (odds ratio), qui exprimera la force de l'association entre l'apparition d'une anomalie et l'exposition au médicament.

Les études cas-témoins sont bien adaptées aux événements rares et d'apparition retardée. Leur principal inconvénient porte sur le fait que l'exposition au médicament est obtenue de façon rétrospective et nécessite donc un interrogatoire maternel qui peut être exposé à un biais de mémorisation. [11] [23]

V.1.3.3 Les registres de malformations

Les registres de malformations ont pour but d'enregistrer tous les cas de malformations dans une population donnée, permettant ainsi de suivre l'évolution dans le temps de la fréquence de survenue de ces malformations. Ces registres regroupent tous les cas de malformations majeures et d'anomalies chromosomiques parmi les naissances vivantes, les mort-nés et les interruptions médicales de grossesse. Cependant, la liste des malformations surveillées ainsi que le mode de recueil des données peuvent varier selon les registres. [11]

V.2. Les règles de prescription

V.2.1. Chez la femme en âge de procréer

Chez la femme enceinte, la période embryonnaire du 13^e au 56^e jour de grossesse est la période présentant le plus de risque malformatif. Or, pendant cette période, le médecin tout comme la femme enceinte peut ignorer la grossesse.

Il convient donc de raisonner en termes de « femme susceptible d'être enceinte » lors de toute prescription chez une femme en âge de procréer, et ainsi, d'éviter de prescrire des médicaments déconseillés ou contre-indiqués au cours de la grossesse si cela est possible. [11]

V.2.2. Chez la femme enceinte

De nombreux médicaments peuvent être source d'inquiétude en cas d'exposition au cours de la grossesse, en raison de l'absence de données cliniques. Il sera donc conseillé en cas de prescription chez une femme enceinte de choisir la molécule pour laquelle les données sont les plus nombreuses.

Le souhait d'allaiter ou non peut également être pris en compte lors de la prescription, afin de ne pas être obligé d'effectuer un changement de médicament après la naissance. [11]

V.3. Les sources d'informations

V.3.1. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Le RCP d'un médicament est l'outil de référence puisque c'est un texte officiel, validé par les autorités de santé. Dans chaque RCP, on trouve une rubrique « grossesse et allaitement » permettant d'avoir des informations sur l'utilisation de ce médicament au cours de la grossesse. Ces informations sont basées sur les données animales et les données cliniques disponibles. [11]

V.3.2. Les centres d'informations sur le médicament

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont également une source d'informations concernant l'utilisation de médicaments au cours de la grossesse.

De par leur base de données d'exposition aux médicaments au cours de la grossesse et leurs ouvrages de référence, ils peuvent aider le praticien dans le choix du meilleur médicament chez la femme enceinte et également fournir des informations afin d'évaluer le risque d'une exposition d'un futur nouveau-né en cas de grossesse méconnue. [11]

V.3.3. Les ouvrages de référence

Différents ouvrages de référence sont utilisés pour avoir des informations concernant la prescription de médicaments chez une femme enceinte ou allaitante. On peut par exemple citer :

- Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Jonville-Béra AP, Vial T. 2012. Editions Elsevier Masson
- Drugs during pregnancy and lactation – Treatment Options and Risk Assessment, 3rd edition. Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. 2014. Academic Press
- Hale's Medications & Mothers' Milk. Thomas W. Hale. 2019. Springer Publishing Company.

Des sites Internet peuvent également fournir des informations sur ce sujet, comme c'est le cas pour le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT) : www.lecrat.fr

D'autres sites Internet tels que Lactancia (www.e-lactancia.org) ou LactMed (www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm) apportent des renseignements sur la compatibilité ou non des médicaments avec l'allaitement.

PARTIE 2 : Grossesse et dépression



I. La dépression

I.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression se définit comme « un trouble mental courant, se caractérisant par une tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une certaine fatigue et des problèmes de concentration ». [46]

D'après la classification actuelle du DSM-5 (Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 5^{ème} édition parue en Février 2018), le terme « dépression » correspond à « l'épisode dépressif caractérisé ». [47]

I.2. Diagnostic et symptômes

L'OMS et l'Association Américaine de Psychiatrie (AAP) ont fixé des critères précis énoncés dans le DSM-5 pour permettre de poser le diagnostic de la dépression.

Il existe neuf symptômes caractéristiques de la dépression. Pour poser le diagnostic de dépression, le patient doit en présenter au moins cinq, presque tous les jours depuis au minimum deux semaines, dont obligatoirement l'un des deux premiers de la liste :

- Une humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres
- Une perte d'intérêt et de plaisir à l'égard des activités quotidiennes, pratiquement toute la journée, presque tous les jours
- Une perte ou un gain de poids significatif en l'absence de régime, ou une diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours
- Une insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
- Une agitation ou un ralentissement psychomoteur presque tous les jours
- Une fatigue ou une perte d'énergie tous les jours
- Un sentiment de dévalorisation et de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours
- Une diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours
- Des pensées de mort récurrentes ou des idées suicidaires récurrentes ou des tentatives de suicides.

Un épisode dépressif caractérisé est considéré comme léger pour des patients présentant moins de cinq symptômes dépressifs. Il sera défini comme modéré chez les patients présentant entre cinq et huit symptômes et comme sévère pour les patients présentant l'ensemble des neuf symptômes. [47] [48]

I.3. Répartition épidémiologique

I.3.1. Dans la population générale

La dépression touche plus de 300 millions de personnes dans le monde. On estime qu'au cours de sa vie, près d'une personne sur cinq souffrira d'une dépression.



En France, selon les chiffres de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) en 2010, 7,5% des 15-85 ans avaient vécu un épisode dépressif caractérisé au cours des 12 derniers mois, avec une prévalence deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes. La dépression ne concerne pas seulement les adultes, puisque la prévalence des troubles dépressifs est estimée entre 2,1 et 3,4% chez l'enfant et à 14% chez l'adolescent. Dans la plupart des cas, l'âge de début de survenue des troubles se situe entre 15 et 25 ans, mais un autre pic de survenue existe vers 35 ans.

L'épisode dépressif caractérisé survient indépendamment de l'ethnie, du niveau d'éducation et du statut socio-économique. [47] [48] [49]

I.3.2. Chez la femme enceinte

La grossesse et plus largement la période qui s'étend de la conception jusqu'à la première année de l'enfant, est responsable de nombreux changements physiologiques et psychologiques dans la vie d'une femme.

Ces éléments constituent des facteurs de stress majeur faisant de cette période un moment de vulnérabilité particulière pour les troubles psychiatriques. En effet, on estime qu'environ 10 à 15% des femmes enceintes présentent des symptômes dépressifs au cours de leur grossesse, avec un pic de fréquence au cours des 2^e et 3^e trimestres. On observe également une augmentation du risque de survenue de troubles psychiques dans les mois suivant la naissance d'un enfant, en particulier des troubles de l'humeur. L'épisode dépressif du post-partum concerne environ 10 à 20% des mères. Au cours de la période périnatale, 50% des patientes qui nécessitent une hospitalisation n'ont aucun antécédent de troubles psychiatriques.

Ainsi, chez une femme enceinte, on peut assister à l'aggravation d'un trouble psychiatrique préexistant à la grossesse ou à l'émergence d'un épisode inaugural qui pourra ou non être responsable par la suite d'un trouble psychiatrique chronique. [11] [47] [50]

I.3.2.1 Les changements psychologiques au cours de la grossesse

La grossesse peut être décrite comme une « crise du développement » se traduisant par des remaniements psychologiques profonds.

En effet, la femme enceinte se trouve confrontée à de nombreuses émotions telles que le plaisir, l'émerveillement, l'excitation mais également des états plus négatifs comme des angoisses, des peurs, des périodes d'anxiété, de tristesse ou de remise en question.

Ainsi, la grossesse correspond à une période de crise identitaire et de maturation psychologique pour la femme qui devient mère.

La grossesse s'accompagne d'un état d'hypersensibilité particulier, décrit par le psychanalyste anglais Donald Winnicott en 1956, comme la « préoccupation maternelle primaire » qui sensibilise la femme enceinte aux besoins de son enfant après la naissance.

Plus récemment, la psychanalyste Monique Bydlowski a utilisé le terme de « transparence psychique » pour décrire l'état relationnel particulier dans lequel se trouve une femme au cours de sa grossesse. Son inconscient est à fleur de peau, ses résistances inconscientes sont moindres et sa barrière du refoulement est abaissée. La femme enceinte commence à établir une relation avec son enfant à naître et à construire un espace de représentation autour de sa venue.



C'est au cours de cette « gestation psychique » que débute la relation au bébé après la naissance. De ce fait, lorsque des pathologies psychiatriques préexistantes à la grossesse pourraient avoir un impact sur la mise en place de cette relation, un accompagnement est nécessaire. De même dans le cas de patientes montrant de nombreux facteurs de risque de présenter un trouble dépressif au cours de leur grossesse, des actions préventives devront être mises en place. [23] [50]

I.4. Facteurs de risque

I.4.1. Dans la population générale

La dépression, comme la plupart des maladies psychiques, résulte de multiples mécanismes de natures diverses. On distingue les facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux ou sociaux.

Certains de ces facteurs agissent en amont de la dépression ; on les appelle alors les facteurs de risque ou facteurs de vulnérabilité. Par exemple, un individu dont les parents ont souffert de dépression a deux à quatre fois plus de risque de faire lui-même une dépression. De même, le fait d'être exposé au cours de l'enfance à des événements traumatisants est également associé à un risque accru de dépression.

D'autres facteurs interviennent juste avant la dépression, permettant son déclenchement ; on les appelle les facteurs précipitants. [48] [51]

I.4.1.1 Les facteurs biologiques

La survenue d'un épisode dépressif est liée à une perturbation réversible du fonctionnement du cerveau. Cela se traduit par des anomalies au niveau de la fabrication, de la transmission et de la régulation de certains neurotransmetteurs.

Les médicaments antidépresseurs, par leurs actions sur les différents neurotransmetteurs, permettent ainsi une amélioration des symptômes de la dépression. [51]

I.4.1.2 Les facteurs psychologiques

Des mécanismes psychologiques liés au tempérament et au caractère de l'individu, tels qu'une mauvaise estime de soi ou des croyances négatives sont également impliqués dans la dépression. Ces différents éléments diminuent les capacités d'ajustement à un facteur de stress.

La psychothérapie en agissant sur ces mécanismes psychologiques permet une prise en charge de la dépression. [51]

I.4.1.3 Les facteurs environnementaux ou sociaux

Enfin, des facteurs liés à l'environnement social ou familial peuvent favoriser l'apparition d'une dépression. On peut par exemple citer un stress excessif et permanent, des conflits familiaux, une maladie ou un deuil. [51]

En plus des facteurs de risque et des facteurs précipitants cités précédemment, la présence ou l'absence de facteurs de protection est également à prendre en compte. Un facteur de protection est, par exemple une personne réconfortante et valorisante dans l'entourage du patient qui permettra de le protéger de la dépression ou de favoriser sa guérison. A l'inverse, l'absence de ce facteur de protection peut provoquer l'apparition de la dépression ou contribuer à son maintien. [51]

I.4.2. Chez la femme enceinte

L'étiologie de la dépression au cours de la grossesse est multifactorielle puisqu'on peut distinguer des facteurs de vulnérabilité psychiatrique, des facteurs gynécologiques et obstétricaux et des facteurs environnementaux. Les facteurs de risque de présenter un trouble dépressif au cours de la grossesse sont superposables à ceux de la dépression post-natale. Cependant, certains éléments comme la primiparité ou les complications obstétricales seront plus spécifiques à la période de la grossesse. [47] [50]

I.4.2.1 Les facteurs de vulnérabilité psychiatrique

Parmi les facteurs de vulnérabilité psychiatrique on peut citer : [47] [50]

- Les antécédents de troubles psychiatriques personnels ou familiaux, en particulier les antécédents de troubles dépressifs qui doivent toujours être recherchés en début de grossesse
- Les troubles liés à l'utilisation de substances addictives en particulier les troubles liés à l'usage de l'alcool.

I.4.2.2 Les facteurs gynécologiques et obstétricaux

Parmi les facteurs gynécologiques et obstétricaux on peut citer : [47] [50]

- L'âge de la patiente, moins de 20 ans ou plus de 35 ans
- La primiparité
- Les grossesses non désirées
- La découverte ou la suspicion de malformation ou de pathologie fœtale
- Les grossesses compliquées (diabète gestationnel ou hypertension gravidique...)

I.4.2.3 Les facteurs environnementaux

Parmi les facteurs environnementaux on peut citer : [47] [50]

- Les difficultés socio-économiques : mère célibataire, difficultés conjugales, précarité socio-économique, isolement social, ...
- Les antécédents d'abus ou de maltraitance dans l'enfance
- Les évènements de vie stressants

I.5. Les différents troubles dépressifs au cours de la grossesse et du post-partum chez une femme ne présentant pas d'antécédents psychiatriques

I.5.1. L'épisode dépressif pendant la grossesse

L'épisode dépressif au cours de la grossesse se caractérise par les mêmes symptômes que ceux de l'épisode dépressif en dehors de la grossesse, auxquels il faut ajouter le sentiment d'incapacité maternelle et la culpabilité centrée sur le fœtus. Ce sont le plus souvent des épisodes dépressifs d'intensité légère à modérée.

La survenue d'un épisode dépressif au cours de la grossesse constitue un facteur de risque de complications obstétricales et également un risque important d'évolution vers un épisode dépressif caractérisé du post-partum. [47]

I.5.2. Le baby blues

Le baby blues est une perturbation émotionnelle de faible intensité qui se manifeste généralement entre le 2^e et le 5^e jour du post-partum, avec un pic au 3^e jour. Il peut parfois être réduit à 24h mais dure en moyenne 4 à 10 jours.

C'est un moment de doute passager, qui associe une anxiété, une irritabilité, des troubles du sommeil, de la fatigue et des plaintes physiques. Il se caractérise également par des pleurs irrésistibles, une hypersensibilité affective, un sentiment d'être débordée et de ne pas comprendre les demandes de son bébé.

Il se manifeste chez de nombreuses femmes puisqu'il se retrouve chez 30 à 80% des accouchées.

Le baby blues n'est pas considéré comme un état pathologique, mais comme un état adaptatif physiologique facilement surmontable. Cependant, un baby blues trop long ou trop sévère peut être considéré comme un facteur de risque de survenue d'un épisode dépressif du post-partum. [23] [47] [50] [51]

I.5.3. L'épisode dépressif du post-partum

L'épisode dépressif du post-partum est contrairement au baby blues, une véritable dépression. Il peut venir prolonger les symptômes du baby blues au-delà de 15 jours ou être la suite d'un épisode dépressif caractérisé au cours de la grossesse.

Le diagnostic d'un épisode dépressif du post-partum peut être posé dans l'année suivant l'accouchement, avec un pic entre 3 et 6 semaines post-partum. Ce sont en majorité des épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère à modérée. L'épisode dépressif du post-partum répond à tous les critères de la maladie dépressive en ce qui concerne la durée, les symptômes et les conséquences. Un épisode dépressif au cours de la grossesse est le principal facteur de risque de la dépression du post-partum.

Il se caractérise par des symptômes dépressifs avec une humeur triste, un sentiment de découragement et d'incapacité concernant la fonction maternelle et une forte culpabilité. On y retrouve aussi une anxiété importante avec des phobies d'impulsion, des difficultés relationnelles, des craintes de faire du mal au bébé allant même jusqu'à un évitement du contact avec celui-ci, ainsi que des plaintes physiques. [47] [50]

I.5.3.1 Conséquences de la dépression post-natale sur les interactions mère-enfant

Depuis les années 1980 des études ont été réalisées sur les interactions précoces entre la mère et l'enfant, attestant du caractère essentiel de la qualité de ces interactions pour le développement cognitif, social et affectif de l'enfant.

De nombreuses études concernent notamment l'impact de la dépression post-natale sur ces interactions. Les résultats ont montré que l'existence de symptômes dépressifs chez la mère après la naissance augmentait le risque de développement de modèles interactifs altérés avec l'enfant.

Plusieurs concepts sont utilisés pour décrire la qualité des interactions entre la mère et son enfant. Parmi eux on peut citer les concepts de réciprocité, d'accordage, de synchronie de l'interaction ou de sensibilité maternelle.

La réciprocité concerne le lien entre le comportement du nourrisson et celui de sa mère, c'est une caractéristique essentielle pour une interaction optimale entre une mère et son enfant.

L'accordage évoque le partage par la mère et son enfant des mêmes états affectifs et comportementaux au même moment.

La synchronie de l'interaction décrit les variations simultanées des états affectifs et comportementaux de la mère et de son enfant lors des interactions.

Enfin, la sensibilité maternelle caractérise le repérage par la mère des signaux de l'enfant, l'interprétation appropriée de ces signaux, ainsi que la vitesse de la réponse.

Ainsi, de nombreuses recherches ont étudié l'effet de la dépression maternelle sur ces différents concepts, en comparant les interactions des mères déprimées avec leur bébé aux interactions d'un groupe contrôle sans pathologie maternelle.

Ces études montrent qu'au niveau des interactions précoces, la dépression maternelle peut perturber notamment l'accordage affectif, la synchronisation des interactions ainsi que la sensibilité maternelle.

En effet, les bébés de mères dépressives seraient plus faiblement stimulés que les bébés de mères ne présentant pas de pathologie. Les mères déprimées manquent de sensibilité et d'empathie, provoquant ainsi des difficultés à interpréter et à répondre aux signaux de leurs enfants. Les interactions visuelles sont également altérées, avec peu de regards partagés entre les mères et leurs enfants, peu de sourires ainsi que des regards figés.

En plus d'altérer les interactions précoces entre la mère et son enfant, la dépression post-natale peut également impacter le développement cognitif du nourrisson. Une étude a montré que l'existence d'une dépression post-natale dans les six semaines suivant la naissance était un facteur susceptible de favoriser la survenue de performances cognitives plus faibles chez les enfants au cours des deux premières années de vie. [47] [52] [53]

I.6. La grossesse chez une femme présentant des troubles dépressifs antérieurs à la grossesse

Toute patiente souffrant d'un trouble dépressif chronique et présentant un désir de grossesse doit être informée du risque de rechute de sa pathologie au cours de la période périnatale.

Quand cela est possible, la grossesse doit être programmée et suivie dans le cadre d'un projet individualisé chez une patiente présentant une maladie stabilisée depuis au moins

deux ans, et pour laquelle une possible adaptation des traitements aura été réalisée en amont de la grossesse, en cas de prescription de médicaments tératogènes par exemple. Une prise en charge rapprochée à la fois gynécologique et psychiatrique devra alors se mettre en place.

Dans le cas d'une grossesse non programmée, l'évaluation des risques pour le fœtus selon le traitement de la patiente devra se faire au cas par cas. [47]

Ainsi, que l'épisode dépressif ait lieu au cours de la grossesse ou après l'accouchement, chez une femme présentant ou non des antécédents de troubles dépressifs, il sera important d'évaluer l'impact des troubles maternels sur la mise en place des interactions précoces entre la mère et l'enfant, mais également sur le comportement et le développement de l'enfant après la naissance.

La durée de la dépression maternelle est un facteur influençant grandement le développement du fœtus et par la suite le développement psychoaffectif des nourrissons. Des troubles du comportement comme une agitation ou une apathie, un retard du développement psychomoteur, des troubles du sommeil ou de l'alimentation et des pathologies comme des coliques ou de l'eczéma sont des manifestations pouvant alerter sur une possible souffrance de l'enfant. [47]

I.7. Les échelles d'évaluation de la dépression

Différentes échelles existent pour permettre une évaluation de l'épisode dépressif. Ces échelles peuvent être divisées en deux types : les échelles d'auto-évaluation dans lesquelles le patient pourra s'évaluer par lui-même (questionnaire BDI ou l'échelle d'évaluation de la dépression post-natale), et les échelles d'hétéro-évaluation où le médecin évalue le patient (échelle MADRS). [48] [54]

I.7.1. Le questionnaire BDI (Beck Depression Inventory) annexe [54]

Le questionnaire BDI est utile en complément de l'examen clinique pour le dépistage d'un épisode dépressif caractérisé. Il peut être réalisé avant la mise en place d'un traitement par antidépresseur, mais également au cours du traitement à 1 mois et à 3 mois pour permettre un suivi de l'évolution. Il est composé de 13 séries de 4 propositions.

La consigne est la suivante : « Ce questionnaire comporte plusieurs séries de 4 propositions. Pour chaque série, lisez les 4 propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel. Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez les numéros correspondants ».

Un score supérieur à 8 nécessitera une évaluation clinique plus approfondie afin d'évaluer la présence ou non d'un épisode dépressif caractérisé.

I.7.2. L'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) annexe [54]

L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg peut être utilisée à la suite d'un score important au questionnaire BDI afin de préciser l'évaluation. Cette échelle est composée de 10 items codés de 0 à 6. Seules les valeurs paires sont définies, et le médecin doit alors



décider si l'évaluation repose sur des points définis (0, 2, 4 ou 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3 ou 5). Le seuil de dépression est fixé à 15.

I.7.3. Echelle d'évaluation de la dépression post-natale (EPDS) annexe [52]

L'Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) est une échelle utilisée pour permettre le dépistage de la dépression post-natale. Il s'agit d'un auto-questionnaire composé de 10 items cotés de 0 à 3 (0 correspondant à une absence de symptômes et 3 à une symptomatologie sévère), permettant ainsi de calculer un score de dépression compris entre 0 et 30. Il est demandé à la patiente de répondre à ce questionnaire en prenant en compte son état d'esprit sur les 7 derniers jours venant de s'écouler. Un seuil supérieur à 12 correspond à l'existence de symptômes dépressifs.



II. La prise en charge de la dépression pendant la grossesse

Il existe différents traitements de la dépression, adaptés à chaque patient et à l'intensité de sa maladie. Le traitement aura pour objectif de réduire les symptômes et les répercussions de la dépression dans la vie quotidienne du patient.

Un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère pourra être soigné sans médicament, grâce à la psychothérapie. Lorsqu'il est d'intensité modérée à sévère, il peut être traité efficacement grâce à la psychothérapie et aux médicaments antidépresseurs (utilisés essentiellement en monothérapie pour limiter les interactions). Cependant, malgré cela, le risque de rechute est très important et persiste plusieurs années après la rémission. Un premier épisode de dépression est suivi dans 50 à 80% des cas d'une récurrence dans les cinq ans.

Dans certaines formes sévères de dépression, ou en cas de risque suicidaire élevé, une hospitalisation pourra être recommandée. [48] [55]

La prise de médicaments chez la femme enceinte peut à la fois être associée à un risque potentiel pour le développement du fœtus, lié à son exposition au médicament mais également à un possible bénéfice grâce à l'amélioration de l'état de la pathologie maternelle.

La décision de prescrire ou non un médicament antidépresseur au cours de la grossesse devra donc prendre en compte en plus de l'indication clinique du médicament et du potentiel tératogène et toxique de certaines molécules, l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour la mère et pour son enfant.

En effet, des recherches récentes démontrent que la présence de pathologies comme la dépression ou l'anxiété non traitées au cours de la grossesse peuvent avoir des conséquences négatives sur la santé physique et psychique de la mère mais également sur les issues de la grossesse et par la suite, sur le développement neurocomportemental de l'enfant. Une psychopathologie non traitée peut être à l'origine d'une décompensation de la mère avec un risque d'impulsivité, mais aussi être une entrave au suivi prénatal et à la préparation de l'arrivée du nourrisson.

Il sera ainsi nécessaire de contrebalancer les risques de ne pas traiter la condition psychiatrique de la femme enceinte avec les risques liés à l'instauration ou à la poursuite d'un traitement. [23] [50] [56]

Une étude réalisée en France en 2014 incluant 755 519 femmes enceintes, montre que la fréquence d'exposition aux antidépresseurs au cours de la grossesse était de l'ordre de 2,6%. Cette étude permet également de constater que la classe d'antidépresseurs la plus utilisée lors de l'introduction d'un traitement au cours de la grossesse est celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tandis que la molécule la plus prescrite aux 2^e et 3^e trimestres est l'amitriptyline, un antidépresseur tricyclique.

De plus, cette étude s'est également intéressée aux femmes présentant une dépression avant leur grossesse et aux éventuels arrêts ou changements de traitement effectués au cours de la grossesse. Les résultats montrent que 63% des traitements antidépresseurs en cours l'année précédant la grossesse ont été arrêtés avant le début de la grossesse et que 68% des traitements maintenus après le début de la grossesse ont été interrompus au cours du premier trimestre. Parmi les patientes ayant arrêté leur traitement, 22% d'entre elles ont repris un traitement au cours de leur grossesse.



En ce qui concerne d'éventuels changements de molécule au cours de la grossesse, l'étude rapporte que la sertraline est la molécule la plus fréquemment prescrite. Pour ce qui est des associations d'antidépresseurs, l'étude montre que dans la majorité des cas, il s'agit d'une prescription d'un antidépresseur tricyclique ou de la miansérine ou de la mirtazapine en plus d'un ISRS. [57]

II.1. Les médicaments antidépresseurs pendant la grossesse

Les médicaments antidépresseurs permettent une amélioration des symptômes dépressifs. Ils aident le patient à retrouver l'appétit, une perception positive de la vie, mais également, un fonctionnement normal du sommeil. Ces effets ne sont pas immédiats, l'amélioration des symptômes ne s'observe généralement qu'après 2 à 4 semaines de traitement continu à posologie efficace, et une réponse thérapeutique complète nécessite le plus souvent 6 à 8 semaines de traitement.

Les médicaments antidépresseurs agissent en augmentant la concentration en neurotransmetteur (sérotonine, noradrénaline, dopamine) dans la fente synaptique. L'arrêt de ce type de médicament doit se faire progressivement, souvent sur une durée de quelques semaines, avec l'accord du médecin, pour éviter la survenue d'un syndrome de sevrage aux antidépresseurs, se caractérisant par une anxiété, une irritabilité, des troubles du sommeil ou des sensations vertigineuses. Dans le cas d'un premier ou deuxième épisode dépressif, l'arrêt doit se faire progressivement sur une période de 6 à 12 mois. Dans le cas d'un troisième épisode dépressif, cette période peut s'étendre à 2 ans.

D'après la classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) des médicaments, plusieurs classes d'antidépresseurs peuvent être distinguées : les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine ou antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs, les inhibiteurs de la monoamine oxydase type A, et les autres antidépresseurs (incluant les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline). [47] [48] [51] [58]

Les effets indésirables des antidépresseurs apparaissent avant les effets bénéfiques, il est donc important de les décrire au patient lors de la délivrance, en lui précisant que pour la majorité ils céderont lors de la poursuite du traitement.

Par exemple, les ISRS peuvent être responsables de troubles digestifs à type de nausées ou de vomissements liés à une augmentation des concentrations en sérotonine qui stimule le centre du vomissement. Ces effets s'estompent généralement en 1 à 2 semaines.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent quant à eux provoquer des effets anticholinergiques, comme des troubles du sommeil, des vertiges ou des confusions.

Un effet indésirable commun à toutes les classes d'antidépresseurs est la levée de l'inhibition alors que l'humeur n'est pas encore améliorée à l'instauration du traitement. Cela peut conduire à une majoration des idées suicidaires et nécessite donc une surveillance rapprochée pour les patients à risque suicidaire élevé. [47] [55]

Un des premiers éléments à prendre en compte dans le choix d'un traitement antidépresseur chez une femme enceinte ou qui planifie une grossesse, est l'historique du traitement de la patiente. Les molécules ayant déjà démontré leur efficacité chez une patiente



en permettant une amélioration de son état ou sa rémission et présentant des effets indésirables acceptables doivent être envisagées en première intention. Les autres éléments à prendre en compte concernent les données d'innocuité du médicament durant la grossesse, le profil des effets indésirables, le risque d'interactions médicamenteuses et le désir d'allaiter. [59]

En prévision d'une grossesse chez une patiente présentant des troubles dépressifs traités par des médicaments, il sera nécessaire d'effectuer une consultation pré-conceptionnelle auprès de son médecin.

Le but de cette consultation est de pouvoir éventuellement reconsidérer l'opportunité d'une grossesse dans le cas d'une pathologie dépressive déséquilibrée ou en cas de traitement lourd, mais également de pouvoir réévaluer la pertinence du traitement afin de le réajuster si nécessaire et d'envisager l'intérêt d'une prise en charge non médicamenteuse. Une adaptation du traitement en vue d'une grossesse peut aussi être proposée, en limitant les associations médicamenteuses et en utilisant les posologies minimales efficaces nécessaires à l'équilibre maternel. [59]

Dans le cas de la découverte d'une grossesse chez une patiente traitée par des médicaments antidépresseurs, il sera tout d'abord important de ne pas arrêter brutalement le traitement. En effet un arrêt a été associé à un risque de rechute 5 fois plus élevé en comparaison avec les patientes ayant poursuivi leur traitement. Le pharmacien par sa proximité pourra alors avoir un rôle important à jouer afin de rassurer les patientes quant au risque malformatif des différentes molécules. [11]

Le pharmacien pourra également conseiller à la patiente de refaire le point sur sa prise en charge avec son médecin, de ne pas arrêter son traitement sans un avis médical et d'envisager éventuellement une prise en charge non médicamenteuse. L'intérêt de tout traitement chronique par psychotrope au cours d'une grossesse doit être clairement établi.

Si le traitement médicamenteux est justifié, quelques règles doivent être suivies :

- Ne pas hésiter à traiter efficacement une femme enceinte
- Utiliser les posologies minimums efficaces nécessaires à l'équilibre maternel sans pour autant sous-doser
- Ne pas hésiter à augmenter les posologies au cours de la grossesse si l'efficacité du traitement diminue en lien avec les modifications pharmacocinétiques
- Ne pas diminuer systématiquement les posologies avant l'accouchement
- Limiter autant que possible les associations de psychotropes
- Prendre en compte le désir d'allaitement ou non de la femme enceinte

Dans tous les cas, il est également rappelé de ne pas sous-estimer les conséquences néfastes d'une pathologie dépressive non traitée au cours de la grossesse (prématurité, petit poids de naissance, interaction mère-enfants). [59]

Les études réalisées à ce jour ne permettent pas de conclure à un lien entre une exposition aux antidépresseurs au cours de la grossesse et un éventuel impact sur le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant.

En ce qui concerne le langage, certaines données rapportent des altérations de l'acquisition du langage en lien avec une exposition *in utero* aux antidépresseurs. Dans une étude réalisée chez des enfants âgés de 6 à 10 mois, les antidépresseurs seraient associés à une accélération du développement du langage et la dépression prénatale non traitée à un ralentissement. Chez les enfants âgés de 16 à 86 mois, aucune différence n'a été constatée entre les enfants exposés aux antidépresseurs et les contrôles.

Ces différents résultats sont à considérer avec précaution en raison du faible nombre de données disponibles et des petits effectifs sur lesquels ces études ont été réalisées. [60]

Comme l'a démontré l'étude réalisée en 2014 citée précédemment, la classe d'antidépresseurs la plus fréquemment utilisée au cours de la grossesse pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs est celle des ISRS en raison de leur faible toxicité, surtout dans les situations de surdosage. De par la prévalence des troubles dépressifs et anxieux chez les femmes en âge de procréer, les ISRS font partie des classes de médicaments les plus étudiées chez les femmes enceintes.

Les antidépresseurs tricycliques, bien qu'ils soient moins étudiés que les ISRS, sont des molécules anciennes qui peuvent également être utiles chez les femmes enceintes ne répondant pas à un traitement par ISRS. [23] [56]

II.1.1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine agissent en inhibant sélectivement la recapture présynaptique de la sérotonine, permettant ainsi l'augmentation de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique.

Ils sont indiqués dans les cas d'épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés. Certains d'entre eux présentent également d'autres indications comme le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou des troubles anxieux généralisés. [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67]

Si un traitement médicamenteux est nécessaire au cours de la grossesse, les ISRS suivants peuvent être utilisés, quel que soit le terme de la grossesse : [59]

- Le citalopram (Seropram[®])
- L'escitalopram (Seroplex[®])
- La fluoxétine (Prozac[®])
- La paroxétine (Deroxat[®])
- La sertraline (Zoloft[®])

➤ Les malformations congénitales :

La plupart des études réalisées pour évaluer le risque de malformations liées aux ISRS en tant que classe ont montré un taux de malformations congénitales généralement comparable à celui observé dans les populations de comparaison ou dans la population générale. Les données publiées concernant les femmes exposées au ISRS au cours du premier trimestre de grossesse sont très nombreuses.



Deux grandes études de cohorte réalisées récemment en 2010 et 2011 incluant plus de 17 000 patientes traitées majoritairement par citalopram, fluoxétine, paroxétine ou sertraline au cours du premier trimestre de grossesse, confirment ces résultats. En ce qui concerne l'escitalopram et la fluvoxamine, les informations sont moins nombreuses puisque les études réalisées en 2009 et 2011 comprenaient environ 400 grossesses exposées pour chacun de ces médicaments, mais elles n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations en comparaison au groupe de référence.

Cependant, quelques études ont retrouvé avec la paroxétine et la fluoxétine une légère augmentation du risque de cardiopathies congénitales, essentiellement à type de communication interauriculaire ou de communication interventriculaire, de gravité minime. Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés au cours des études récentes de taille extrêmement importante et de méthodologie rigoureuse qui prenaient en compte des facteurs de confusion pertinents. [11] [23] [56] [68] [69]

➤ Les complications obstétricales et fœtales :

Selon certaines études, il ne semble pas qu'il y ait un risque accru de prématurité chez les enfants exposés *in utero* aux ISRS. Cependant, l'impact d'un traitement prolongé par ISRS sur le risque de prématurité et de petit poids de naissance semble être controversé.

Des méta-analyses réalisées en 2010 ont montré qu'une femme traitée par ISRS avait 2 à 3 fois plus de risque d'accoucher prématurément. Le risque que l'enfant présente un petit poids de naissance était également plus élevé en comparaison avec les femmes non exposées aux ISRS.

Ces études ont permis également de mettre en évidence l'impact de la dépression maternelle sur le risque de prématurité et de petit poids de naissance, l'exposition ou non aux ISRS n'étant ainsi pas le seul facteur à prendre en compte pour l'interprétation des résultats. En effet, les taux de naissances prématurées étaient identiques chez les femmes présentant un trouble dépressif majeur non traité par ISRS et chez les femmes traitées par ISRS (respectivement 23% et 21%) en comparaison avec les femmes du groupe contrôle (6%).

Une autre étude réalisée en 2009 montre que les troubles dépressifs majeurs non traités au cours de la grossesse sont associés à une augmentation de 39% du risque d'accouchement prématuré, une augmentation de 49% de faible poids de naissance et une augmentation de 45% de retard de croissance intra-utérine. [11] [23] [56] [68] [69] [70] [71] [72]

➤ Les complications néonatales :

Les antidépresseurs ISRS traversent le placenta. Ainsi, des symptômes néonataux sont retrouvés chez environ 30% des nouveau-nés de mères traitées par un antidépresseur ISRS jusqu'à l'accouchement. Ces symptômes sont généralement transitoires, de courte durée, peu sévères et apparaissent au cours des premiers jours de vie. La paroxétine est généralement l'ISRS le plus impliqué dans ces complications néonatales, suivi par la fluoxétine.

Les complications les plus fréquentes sont des troubles respiratoires (tachypnée, détresse respiratoire), des trémulations, des troubles du sommeil, des hyperexcitabilités, des troubles du tonus (hypertonie ou hypotonie), des irritations et des agitations. Des complications



digestives caractérisées par des difficultés alimentaires et des vomissements sont également observées.

Ces différents symptômes peuvent traduire une imprégnation du nouveau-né mais également un syndrome de sevrage favorisé par un arrêt brutal du traitement maternel avant l'accouchement.

Un risque augmenté d'hypertension artérielle pulmonaire néonatale est également rapporté chez les enfants de mères exposées aux antidépresseurs ISRS en deuxième partie de grossesse. Ce risque serait en effet doublé chez les enfants exposés, passant de 1 à 2 pour mille dans la population générale, à environ 3 pour mille. Le risque serait le même quel que soit l'ISRS concerné.

Toutefois, ce risque n'est pas confirmé par l'ensemble des études. De plus, certaines études ne prennent pas en compte les facteurs de risque connus d'hypertension artérielle pulmonaire néonatale tels que la césarienne ou un indice de masse corporel maternel élevé.

Enfin, des cas isolés d'hémorragie cérébrale néonatale ainsi que des cas d'allongement réversible et sans conséquence clinique de l'intervalle QT ont été rapportés.

La possibilité de survenue de ces différentes manifestations néonatales, bénignes la plupart du temps, est à mettre en balance avec les risques de décompensation que représenteraient pour la mère une diminution ou un arrêt du traitement antidépresseur en particulier en période de fin de grossesse et de post-partum. [11] [23] [56] [68] [69] [70] [71] [72]

➤ Le développement de l'enfant à long terme :

Plusieurs études ont été réalisées afin d'observer l'apparition de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants exposés *in utero* aux antidépresseurs. Ces études concernaient majoritairement des enfants exposés aux ISRS.

Certaines ont ainsi mis en évidence une possible association, cependant l'importance statistique de cette relation est très modeste à l'échelon individuel en comparaison à l'incidence dans la population générale. De plus, d'autres facteurs, comme la dépression maternelle elle-même, pourraient expliquer ces résultats positifs.

De ce fait, à ce jour, les différentes données ne permettent pas d'établir un lien entre la prise d'antidépresseurs ISRS au cours de la grossesse et l'apparition de troubles du spectre de l'autisme. [73]

D'autres études réalisées auprès d'enfants d'âge préscolaire exposés aux ISRS au cours de la grossesse n'ont pas montré d'effet néfaste majeur sur le développement neurocomportemental dans la majorité des cas. Cependant, certaines de ces études ont rapporté des scores de développement moteur plus bas dans le groupe des enfants exposés. [23] [56]



➤ Conclusion sur l'utilisation d'un antidépresseur ISRS au cours de la grossesse :

Le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline, peuvent être utilisés à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse. La sertraline fait partie des antidépresseurs ISRS de premier choix pour le traitement au cours de la grossesse, en raison de sa bonne tolérance et de ses faibles interactions avec les autres médicaments.

En prévision d'une grossesse ou dans le cas d'une découverte de grossesse chez une patiente traitée par citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine ou sertraline, il n'est pas justifié de remplacer ou d'arrêter le traitement. Si le traitement par un antidépresseur ISRS doit être maintenu, ces différentes molécules peuvent être utilisées à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.

La fluvoxamine étant moins étudiée chez la femme enceinte, on préférera utiliser si possible une des molécules citées précédemment. Cependant, si la fluvoxamine présente un réel avantage par rapport à ces autres options, son utilisation est possible à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse.

Quelle que soit la molécule choisie pour le traitement de la dépression chez une femme enceinte, une augmentation des posologies journalières pourra être nécessaire afin de maintenir l'efficacité du traitement tout au long de la grossesse.

Enfin, si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il ne devra pas être arrêté brutalement (afin d'éviter tout risque de sevrage) et il sera nécessaire de prendre en compte les éventuels troubles néonataux transitoires au cours de l'examen du nouveau-né. [56] [74] [75] [76] [77] [78] [79]

II.1.2. Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs non sélectifs de la recapture de la monoamine ou antidépresseurs tricycliques agissent, selon les molécules, par inhibition de la recapture présynaptique de la sérotonine et/ou de la noradrénaline, permettant ainsi l'augmentation de la concentration de ces différents neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Ces antidépresseurs exercent également une action sur de nombreux récepteurs postsynaptiques, qui seront à l'origine d'effets anticholinergiques (sécheresse buccale, rétention urinaire, troubles de l'accommodation), antihistaminiques (sommolence, sédation) et adrénolytiques (hypotension orthostatique) expliquant leurs effets indésirables importants qui justifient leur utilisation en 2^e intention.

Ils sont indiqués dans les cas d'épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés. Certains d'entre eux présentent également d'autres indications comme le traitement de l'énurésie nocturne de l'enfant, dans le cas où toute pathologie organique a été exclue, ou des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.[47] [55] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88]

Si un traitement médicamenteux est nécessaire au cours de la grossesse, les antidépresseurs tricycliques suivants peuvent être utilisés, quel que soit le terme de la grossesse : [59]

- L'amitriptyline (Laroxyl®)
- La clomipramine (Anafranil®)



➤ Les malformations congénitales :

A propos de la classe des antidépresseurs tricycliques, les données publiées à ce jour sont très nombreuses et rassurantes, en particulier en ce qui concerne l'amitriptyline et la clomipramine.

Pour ce qui est de l'imipramine, de la trimipramine, de l'amoxapine, de la maprotiline, de la dosulépine et de la doxépine, les données publiées chez des femmes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse sont peu nombreuses, cependant aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. [11] [23] [56] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95]

➤ Les complication obstétricales et foétales :

Les données concernant un risque de prématurité ou de petit poids de naissance chez les enfants exposés aux antidépresseurs tricycliques au cours de la grossesse sont contradictoires, et l'absence fréquente de prise en compte de facteurs confondants tels que la sévérité de la dépression maternelle, rend difficile l'interprétation de ces résultats. [11]

➤ Les complications néonatales :

Les antidépresseurs tricycliques traversent le placenta, et peuvent ainsi être responsables de symptômes néonataux lorsqu'ils sont utilisés à forte dose jusqu'à l'accouchement. Ces manifestations, le plus souvent transitoires, peu sévères et apparaissant au cours des premiers jours de vie, sont proches de celles décrites avec les antidépresseurs ISRS. Ces signes traduisent soit une imprégnation du nouveau-né soit un syndrome de sevrage favorisé par un arrêt brutal du traitement maternel avant l'accouchement.

Les signes habituellement décrits sont respiratoires (polypnée, cyanose, détresse respiratoire transitoire), neurologiques (hyperexcitabilité, irritabilité, hypotonie ...) et atropiniques (ralentissement du transit, tachycardie, sédation du nouveau-né ...)

La possibilité de survenue de ces différentes manifestations néonatales, bénignes la plupart du temps, est à mettre en balance avec les risques de décompensation que représenteraient pour la mère une diminution ou un arrêt du traitement antidépresseur en particulier en période de fin de grossesse et de post-partum. [11] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95]

➤ Le développement de l'enfant à long terme :

Plusieurs études réalisées auprès d'enfants d'âge préscolaire exposés au cours de la grossesse aux antidépresseurs tricycliques n'ont pas montré d'effets néfastes sur le développement neurocomportemental. [23] [56]



➤ Conclusion sur l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique au cours de la grossesse :

L'amitriptyline et la clomipramine peuvent être utilisés à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.

En prévision d'une grossesse ou dans le cas d'une découverte de grossesse chez une patiente traitée par amitriptyline ou clomipramine, il n'est pas justifié de remplacer ou d'arrêter le traitement. Si un traitement par antidépresseur tricyclique doit être maintenu, ces molécules peuvent être utilisées à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.

L'imipramine, la trimipramine, l'amoxapine, la maprotiline, la dosulépine et la doxépine étant moins étudiées chez la femme enceinte, on préférera utiliser si possible une des molécules citées précédemment. Cependant, si ces différentes molécules présentent un réel avantage par rapport aux autres options, leur utilisation est possible à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse.

Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il ne devra pas être arrêté brutalement (afin d'éviter tout risque de sevrage) et il sera nécessaire de prendre en compte les éventuels troubles néonataux transitoires au cours de l'examen du nouveau-né. [96] [97] [98] [99] [100] [101] [102] [103]

II.1.3. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

Ces molécules agissent en inhibant la recapture présynaptique de la sérotonine et de la noradrénaline. On observe ainsi une augmentation de la concentration de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Ils sont indiqués dans les cas d'épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés. Certains d'entre eux présentent également d'autres indications comme le traitement des troubles anxieux généralisés. [104] [105] [106]

Si un traitement médicamenteux est nécessaire au cours de la grossesse, les IRSNa suivants peuvent être utilisés, quel que soit le terme de la grossesse : [59]

- La venlafaxine (Effexor[®])
- La duloxétine (Cymbalta[®])

➤ Les malformations congénitales :

Les données concernant la prise de venlafaxine ou de duloxétine au cours du premier trimestre de la grossesse sont nombreuses et rassurantes. En effet, aucun effet malformatif particulier n'a été retenu à ce jour.

En ce qui concerne le milnacipran, les données sont quasiment inexistantes. Cependant, aucun effet malformatif particulier n'est rapporté à ce jour. [11] [23] [56] [107] [108] [109]



➤ Les complications obstétricales et fœtales :

Les données concernant d'éventuelles complications obstétricales et fœtales liées à une exposition aux antidépresseurs IRSNa sont peu nombreuses, mais seraient potentiellement similaires à celles observées avec les antidépresseurs ISRS. Quelques études rapportent un risque augmenté de prématurité et de petit poids de naissance. [23]

➤ Les complications néonatales :

Tout comme les antidépresseurs ISRS, les antidépresseurs IRSNa traversent le placenta. Ainsi, des symptômes néonataux sont retrouvés chez environ 30% des nouveau-nés exposés à un antidépresseur IRSNa jusqu'à l'accouchement. Ces effets sont généralement transitoires, de courte durée, peu sévères et apparaissent au cours des premiers jours de vie. Ils sont identiques aux symptômes décrits en cas d'exposition aux antidépresseurs ISRS.

Les complications les plus fréquentes sont des troubles respiratoires (tachypnée, détresse respiratoire), des trémulations, des troubles du sommeil, des hyperexcitabilités, des troubles du tonus (hypertonie ou hypotonie), des irritations et des agitations. Des complications digestives caractérisées par des difficultés alimentaires et des vomissements sont également observées.

Ces différents symptômes peuvent traduire une imprégnation du nouveau-né mais également un syndrome de sevrage favorisé par un arrêt brutal du traitement maternel avant l'accouchement.

En ce qui concerne le risque augmenté d'hypertension artérielle pulmonaire néonatale décrit chez les enfants de mère exposées aux antidépresseurs ISRS en deuxième partie de grossesse, cet effet n'est pas rapporté à ce jour avec les antidépresseurs IRSNa. Cependant, par analogie, un risque de même nature, s'il existe, ne peut être exclu.

La possibilité de survenue de ces différentes manifestations néonatales, bénignes la plupart du temps, est à mettre en balance avec les risques de décompensation que représenteraient pour la mère une diminution ou un arrêt du traitement antidépresseur en particulier en période de fin de grossesse et de post-partum. [11] [56] [107] [108] [109]

➤ Le développement de l'enfant à long terme :

Les études réalisées afin d'étudier l'apparition de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants exposés in utero aux antidépresseurs concernaient majoritairement les enfants exposés aux ISRS mais également dans une moindre mesure, ceux exposés aux antidépresseurs IRSNa.

Comme pour les antidépresseurs ISRS, certaines de ces études ont ainsi mis en évidence une possible association, cependant l'importance statistique de cette relation est très modeste à l'échelon individuel en comparaison à l'incidence dans la population générale. De plus, d'autres facteurs comme la dépression maternelle elle-même, pourraient expliquer ces résultats positifs.



De ce fait, à ce jour, les différentes données ne permettent pas d'établir un lien entre la prise d'antidépresseurs IRSNa au cours de la grossesse et l'apparition de troubles du spectre de l'autisme. [73]

➤ Conclusion sur l'utilisation d'un antidépresseur IRSNa au cours de la grossesse :

La venlafaxine peut être utilisée à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.

En prévision d'une grossesse ou dans le cas d'une découverte de grossesse chez une patiente traitée par venlafaxine, il n'est pas justifié de remplacer ou d'arrêter le traitement. Si un traitement par antidépresseur doit être poursuivi, la venlafaxine peut être utilisée à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.

La duloxétine et le milnacipran étant moins étudiés chez la femme enceinte, on préférera utiliser si possible un antidépresseur mieux connu chez la femme enceinte. Cependant, si la duloxétine ou le milnacipran présentent un réel avantage par rapport à ces autres options, leur utilisation est possible à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse.

Quelle que soit la molécule choisie pour le traitement de la dépression chez une femme enceinte, une augmentation des posologies journalières pourra être nécessaire afin de maintenir l'efficacité du traitement tout au long de la grossesse.

Enfin, si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il ne devra pas être arrêté brutalement (afin d'éviter tout risque de sevrage) et il sera nécessaire de prendre en compte les éventuels troubles néonataux transitoires au cours de l'examen du nouveau-né. [23] [110] [111] [112]

II.1.4. L'agomélatine, la miansérine, la mirtazapine, la tianeptine, la vortioxétine

Le mode d'action des autres antidépresseurs est variable selon la molécule.

La miansérine et le Norset[®] sont des alpha-2 bloquants présynaptiques qui exercent leur action en augmentant la libération de noradrénaline et de sérotonine dans la fente synaptique. Ces antidépresseurs exercent également une action postsynaptique anti-H1, responsable de leurs propriétés sédatives.

Le Stablon[®] agit en augmentant le taux de recapture de la sérotonine présynaptique.

Le Brintellix[®] agit par une modulation des récepteurs sérotoninergiques associée à une inhibition du transporteur de la sérotonine.

Le Valdoxan[®] agit en exerçant une action agoniste sur les récepteurs mélatoninergiques.

Ils sont indiqués dans les cas d'épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés. [113] [114] [115] [116] [117]

Si un traitement médicamenteux est nécessaire au cours de la grossesse, la mirtazapine (Norset[®]) peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse. [59]

➤ Les malformations congénitales :

Les données concernant la prise de mirtazapine au cours du premier trimestre de la grossesse sont très nombreuses et rassurantes.

En ce qui concerne la miansérine ou la tianeptine, les informations disponibles sont peu nombreuses. Cependant, aucun effet malformatif particulier n'est rapporté à ce jour. [11] [23] [56] [118] [119] [120]

➤ Les complications obstétricales et fœtales :

Les données concernant d'éventuelles complications obstétricales et fœtales liées à une exposition à la mirtazapine sont peu nombreuses.

Cependant, une étude réalisée en 2006 a rapporté que le taux de naissances prématurées était plus élevé dans le groupe des femmes exposées à la mirtazapine au cours de leur grossesse en comparaison avec le groupe de femmes non exposées. La différence entre les naissances prématurées chez les femmes exposées à la mirtazapine et les femmes exposées à d'autres antidépresseurs n'était toutefois pas significative. [56]

➤ Les complications néonatales :

Les données concernant d'éventuelles complications néonatales à la suite d'une exposition à la mirtazapine sont peu nombreuses. En théorie, l'administration de mirtazapine jusqu'à l'accouchement pourra être responsable d'un effet sédatif chez le nouveau-né.

En ce qui concerne la miansérine et la tianeptine, il existe très peu de données. Cependant, une administration de miansérine pourrait également entraîner une sédation chez le nouveau-né. La tianeptine pourrait quant à elle être responsable d'un syndrome de sevrage en cas d'administration jusqu'à l'accouchement.

La possibilité de survenue de ces différentes manifestations néonatales, bénignes la plupart du temps, est à mettre en balance avec les risques de décompensation que représenteraient pour la mère une diminution ou un arrêt de son traitement antidépresseur en particulier en période de fin de grossesse et de post-partum. [11] [118] [119] [120]

➤ Le développement de l'enfant à long terme :

En ce qui concerne le développement de l'enfant à long terme, aucune donnée n'est disponible.

➤ Conclusion sur l'utilisation d'un autre antidépresseur au cours de la grossesse :

La mirtazapine peut être utilisée à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.

En prévision d'une grossesse ou dans le cas d'une découverte de grossesse chez une patiente traitée par mirtazapine, il n'est pas justifié d'arrêter ou de remplacer le traitement. Si



un traitement par antidépresseur doit être poursuivi, la mirtazapine peut être utilisée à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse.

La miansérine et la tianeptine étant moins étudiées chez la femme enceinte, on préférera utiliser si possible un autre antidépresseur. Cependant, si la miansérine ou la tianeptine présentent un réel avantage par rapport à ces autres options, leur utilisation est possible à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse.

Enfin, si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il ne devra pas être arrêté brutalement (afin d'éviter tout risque de sevrage) et il sera nécessaire de prendre en compte les éventuels troubles néonataux transitoires au cours de l'examen du nouveau-né. [121] [122] [123]

La classe des autres antidépresseurs comporte également deux autres molécules : la vortioxétine et l'agomélatine. Aucune donnée ne sont disponibles concernant l'utilisation de ces différents médicaments au cours de la grossesse.

Le RCP des molécules précise que les données sur leur utilisation au cours de la grossesse sont limitées et que de ce fait leur utilisation chez la femme enceinte doit être évitée. [116] [117]

II.1.5. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO non sélectifs et IMAO sélectifs de type A)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs agissent en inhibant la monoamine-oxydase de type A et de type B. La monoamine-oxydase de type A permet la métabolisation de la sérotonine et de la noradrénaline. La monoamine-oxydase de type B assure la métabolisation de la dopamine. Ainsi, les IMAO non sélectifs permettent une augmentation de la concentration en sérotonine, noradrénaline et dopamine dans la fente synaptique.

Ils sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés. Cependant, les IMAO non sélectifs ne sont pas prescrits en première intention, en raison de l'intervalle de temps nécessaire à observer en cas d'échec avant l'utilisation d'une autre classe d'antidépresseur.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type A agissent par une inhibition sélective de la monoamine-oxydase A métabolisant la sérotonine et la noradrénaline. On observe ainsi une augmentation des concentrations en sérotonine et noradrénaline dans la fente synaptique.

Ils sont indiqués dans les cas d'épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés. [124] [125] [126]

En ce qui concerne leur utilisation au cours de la grossesse, l'iproniazide (IMAO non sélectif) et le moclobémide (IMAO sélectif de type A), les données sont peu nombreuses.

Le RCP de l'iproniazide rapporte que compte tenu de l'insuffisance des données cliniques et animales et de son profil d'effets indésirables, son utilisation est déconseillée



pendant la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive. [125]

Le RCP du moclobémide précise que malgré des données animales rassurantes, les données cliniques sont insuffisantes. De ce fait, son utilisation est à éviter au cours de la grossesse. [126]

II.2. Les médicaments anxiolytiques pendant la grossesse

En plus des médicaments antidépresseurs, une prescription d'anxiolytiques peut parfois être justifiée en début de traitement antidépresseur pour une durée de 2 semaines en cas d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie invalidante. Leur prescription sera cependant à éviter si cela est possible.

Dans les cas où la situation clinique le nécessite, la prescription d'une benzodiazépine à demi-vie courte devra être privilégiée. Le Seresta® (oxazépan) pourra par exemple être utilisé. En effet, les données concernant son utilisation au cours de la grossesse sont nombreuses et rassurantes. Différentes études ont permis de conclure à l'absence d'augmentation du risque global de malformation majeure. De plus, ses propriétés pharmacologiques (courte durée d'action et absence de métabolite actif) limitent son risque d'accumulation en cas de prises répétées.

L'utilisation de l'Atarax® (hydroxyzine), anti-histaminique H1, aux propriétés sédatives et anxiolytiques, peut également être proposée. Les données concernant son utilisation au cours de la grossesse étant également très nombreuses et rassurantes.

Quelle que soit la molécule choisie, le traitement devra être mis en place à la posologie minimale efficace et pour la durée de traitement la plus courte possible.

Si un traitement par anxiolytique est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il sera nécessaire d'informer l'équipe de la maternité du traitement maternel afin de prévoir la prise en charge d'éventuels signes d'imprégnation néonatale ou d'un syndrome de sevrage.

Dans le cas d'une exposition aux benzodiazépines, des signes d'imprégnation tels qu'une hypotonie axiale, une diminution de la réactivité, des troubles de la thermorégulation, une hypoventilation et des troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids peuvent être retrouvés. Ces signes sont réversibles mais peuvent persister entre 1 et 3 semaines selon la demi-vie de la benzodiazépine utilisée.

Les syndromes de sevrage sont plus rares et sont caractérisés par une hypertonie, une irritabilité, une hyperexcitabilité, une agitation, des troubles du sommeil, des trémulations néonatales, des diarrhées et des vomissements. Ces différents signes surviennent à distance de l'accouchement, et leur délai d'apparition sera dépendant de la demi-vie d'élimination de la benzodiazépine utilisée : 5 à 7 jours pour les benzodiazépines à demi-vie courte et de 10 à 15 jours pour les benzodiazépines à demi-vie longue.

En ce qui concerne l'hydroxyzine, des signes d'imprégnation du nouveau-né peuvent également être retrouvés après l'accouchement. Ils se caractérisent par une sédation et des effets atropiniques (agitation, trémulations...). [11] [23] [47] [56] [127] [128] [129] [130]

II.3. Les traitements non pharmacologiques

II.3.1. La psychothérapie

La psychothérapie se définit comme « toute méthode thérapeutique des troubles mentaux, reposant sur des procédés psychiques, dans le cadre du lien existant entre le patient et le psychothérapeute, et pouvant être effectuée sous forme individuelle ou en groupe ». [8]

La psychothérapie est recommandée seule en cas de dépression légère et en association avec les traitements antidépresseurs dans les cas de dépression modérée à sévère.

Elle permet au patient de mieux gérer la maladie, en améliorant ses symptômes dépressifs et anxieux. La psychothérapie comporte des effets à court terme puisque les premiers bénéfices peuvent être ressentis immédiatement, mais également à plus long terme en prévenant la réapparition des symptômes et les récurrences. Des études prouvent que dans tous les cas, la psychothérapie améliore significativement la condition et la qualité de vie du patient.

La psychothérapie peut être effectuée par un psychiatre ou un psychologue. La différence entre le psychiatre et le psychologue repose sur le fait que le psychologue n'étant pas un médecin, ses consultations ne seront pas remboursées par l'assurance maladie et il ne pourra pas prescrire de médicaments.

La psychothérapie est fondée sur un échange entre le patient et le praticien. Grâce à l'écoute, la bienveillance, l'absence de jugement et la compréhension de celui-ci, le patient peut exprimer librement ce qu'il ressent, ses souffrances, ses difficultés, ses doutes. Par des questions ouvertes, une reformulation des problèmes, des exercices de mise en situation, le praticien propose au patient un face-à-face avec lui-même, lui permettant d'aborder ses problèmes différemment et ainsi de trouver de nouvelles réponses et des solutions efficaces. Selon le praticien et la situation du patient, différents modes d'intervention peuvent être proposés. De la même façon, le nombre de séances, leurs fréquences ainsi que leurs durées seront dépendantes du praticien et de la situation du patient. [48] [51]

Il existe plus de 400 formes de psychothérapie. Cependant, seules les thérapies cognitivo-comportementales et les thérapies interpersonnelles ont montré une efficacité dans les dépressions légères à modérées.

Les thérapies cognitivo-comportementales consistent à changer les pensées inadaptées ou négatives des patients afin de les remplacer par des pensées mieux adaptées ou positives.

La psychothérapie interpersonnelle est centrée sur les problèmes relationnels en lien avec la dépression (changement de statut social, deuils, conflits familiaux...). [47] [54] [55]

En cas de troubles dépressifs au cours d'une grossesse, la psychothérapie doit être privilégiée si un traitement médicamenteux n'est pas nécessaire. Les thérapies cognitivo-comportementales ainsi que la psychothérapie interpersonnelle peuvent être utilisées pour la prise en charge de ces troubles.

La psychothérapie interpersonnelle est particulièrement indiquée dans le domaine de la périnatalité, et permet une amélioration des compétences maternelles et des interactions mère/père/enfant.



C'est une thérapie brève limitée dans le temps, qui se divise en quatre phases. Tout d'abord, une phase d'évaluation et d'introduction, puis une phase de travail intensif suivie d'une phase de conclusion du traitement aigu et enfin une phase de maintien du contact.

Pendant la grossesse, la psychothérapie interpersonnelle permet de diminuer le risque de développer une dépression post-natale. Il peut ainsi être intéressant de la proposer aux femmes en situation de vulnérabilité psychosociale, ou aux patientes présentant une dépression au cours de la grossesse et après la naissance.

Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent également être utilisées pour la prise en charge des troubles dépressifs au cours de la périnatalité.

Ce sont également des thérapies brèves basées sur une analyse fonctionnelle des aspects émotionnels, comportementaux et cognitifs du problème. Un entretien clinique est tout d'abord réalisé avec la patiente afin de recueillir les données de l'histoire des troubles, ainsi que l'évaluation de l'indication, l'information sur l'approche thérapeutique et l'analyse fonctionnelle. Des évaluations quantitatives sous forme d'échelles ou de questionnaires sont ensuite réalisées, afin de compléter ce premier entretien. [50]

II.3.2. L'électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie peut être utilisée dans le traitement des formes les plus sévères des épisodes dépressifs caractérisés, mais également dans les cas de contre-indication à un traitement médicamenteux ou dans les situations d'urgence vitale (risque suicidaire).

Ce type de traitement consiste en l'administration d'un courant électrique transcrânien de très faible intensité entraînant secondairement une crise tonico-clonique généralisée. Ce traitement est réalisé sous anesthésie générale, sous surveillance clinique et tracé électroencéphalographique. Elle est réalisée au rythme de 3 séances hebdomadaires pendant 4 à 6 semaines.

L'électroconvulsivothérapie peut être utilisée au cours de la grossesse, cependant à partir de 24 semaines d'aménorrhées, la poursuite de la cure nécessitera une surveillance obstétricale et échographique. [47]

II.3.3. Les traitements complémentaires

En complément des traitements médicamenteux et des séances de psychothérapie, les patients peuvent essayer de réaliser par eux-mêmes certaines actions pour améliorer leur qualité de vie. Comme, par exemple, la pratique d'une activité physique, le maintien d'un régime alimentaire équilibré, la prise de repas et le coucher à des horaires réguliers, limiter sa consommation d'alcool ou de substances addictives, maintenir des relations sociales, ou la pratique d'une activité de méditation ou de relaxation. [51]



II.4. Recommandations pour la prise en charge d'un épisode dépressif de l'adulte

Selon les recommandations de 2017 de la Haute Autorité de Santé (HAS), la prise en charge d'un épisode dépressif doit être composée de deux phases successives.

Tout d'abord, une phase d'attaque dont le but est la rémission complète des symptômes. Son efficacité devra être évaluée au bout de 4 à 8 semaines, qu'elle soit basée sur une psychothérapie seule ou associée à un traitement médicamenteux.

Puis, une phase de consolidation de 6 à 12 mois après l'obtention de la rémission complète, visant à prévenir les rechutes. [55]

Dans tous les cas, face à un épisode dépressif caractérisé, une évaluation de l'intensité de cet épisode et la recherche d'un risque suicidaire seront nécessaires. [54]

II.4.1. Episode dépressif léger

Dans le cas d'un épisode dépressif léger, l'HAS recommande le recours à la psychothérapie. L'efficacité du traitement devra être évaluée au bout de 4 à 8 semaines.

Une surveillance du patient devra être maintenue en cas de rémission complète. Si la rémission est partielle, la psychothérapie devra être poursuivie. En cas d'aggravation de l'état du patient, le traitement d'un épisode dépressif modéré devra être mis en place. [54] [55]

II.4.2. Episode dépressif modéré

Dans le cas d'un épisode dépressif modéré, l'HAS recommande un traitement basé sur la psychothérapie pouvant être associé à un médicament antidépresseur.

En première intention, dans la population générale, on utilisera plutôt un ISRS, ou un IRSNa, ou d'autres antidépresseurs comme la miansérine, la mirtazapine ou la vortioxétine, dont la posologie sera augmentée progressivement en fonction de la tolérance du patient. Les antidépresseurs tricycliques, en raison de leurs effets indésirables cardiovasculaires en particulier, seront utilisés en deuxième intention. La tianeptine exposant à un risque de dépendance ainsi que l'agomélatine pouvant être responsable d'hépatotoxicité, seront utilisés en 3^e intention. Les IMAO impliqués dans de nombreuses interactions seront utilisés en cas d'échec des autres molécules. L'efficacité du traitement sera ensuite évaluée après 4 à 8 semaines.

Dans le cas particulier de la femme enceinte, comme évoqué précédemment, les ISRS devront être privilégiés en raison des données nombreuses et rassurantes concernant leur utilisation au cours de la grossesse. En deuxième intention, les antidépresseurs tricycliques pourront être utilisés.

En cas de rémission complète, le traitement devra être poursuivi pendant 6 à 12 mois, puis l'arrêt se fera progressivement. Si la rémission est partielle, la psychothérapie devra être poursuivie et une augmentation de la posologie de l'antidépresseur ou un changement de molécule devra être envisagé. En cas d'aggravation de l'état du patient, le traitement d'un épisode dépressif sévère devra être mis en place. [47] [54] [55]



II.4.3. Episode dépressif sévère

Dans le cas d'un épisode dépressif sévère, l'HAS recommande tout d'abord un avis psychiatrique. Puis, un traitement par antidépresseur en privilégiant les molécules citées précédemment et associé à de la psychothérapie, devra être mis en place. L'efficacité du traitement sera ensuite évaluée après 4 à 8 semaines.

En cas de rémission complète, le traitement devra être poursuivi pendant 6 à 12 mois à la dose minimale efficace, puis l'arrêt se fera progressivement. Si la rémission est partielle ou devant l'aggravation de l'état du patient, une hospitalisation devra être envisagée. [47] [54] [55]

II.5. La place du pharmacien

Le pharmacien, par sa proximité, peut être en première ligne pour répondre aux interrogations des patientes souffrant de troubles dépressifs et présentant un désir de grossesse.

Il sera important dans un premier temps de rassurer les patientes quant au risque malformatif dans le cas de la découverte d'une grossesse au cours d'un traitement antidépresseur. Le pharmacien devra conseiller de contacter le médecin traitant ou spécialiste afin de réévaluer la prise en charge. Il doit rappeler dans tous les cas de ne pas arrêter brutalement un traitement antidépresseur sans avis médical.

Dans le cas où la patiente envisage une grossesse, le pharmacien pourra lui conseiller de contacter son médecin afin de réaliser une consultation pré-conceptionnelle permettant de réajuster le traitement si nécessaire en prévision de cette grossesse.

Dans tous les cas il sera important d'insister auprès de la patiente sur la nécessité de traiter les troubles dépressifs au cours de la grossesse afin de limiter les risques liés à une dépression non traitée. Si ces troubles nécessitent une prise en charge médicamenteuse, il sera important de traiter la patiente avec un médicament efficace, à une posologie efficace.

Dans le cas où la prise en charge d'un trouble dépressif le nécessiterait au cours de la grossesse ou dans le cas d'une dépression post-natale, le pharmacien pourra également conseiller à la patiente de s'orienter vers un psychiatre spécialisé et informer de l'existence d'unités mère-bébé, pour une hospitalisation de jour ou à temps plein, pour les cas les plus aigus. De plus, ces unités mère-bébés ne s'adressent pas uniquement aux patientes après leur accouchement, puisque certaines permettent la prise en charge des patientes au cours de leur grossesse si cela est nécessaire, en travaillant en étroite collaboration avec les services de psychiatrie de l'adulte.



III. La prise en charge du baby blues et de la dépression post-natale

III.1. Le baby blues

L'épisode du baby blues ne nécessite pas une prise en charge médicamenteuse. En effet, il est considéré comme une « variation de la normale », et le plus souvent une attitude compréhensive et chaleureuse de la part de l'entourage et des soignants est suffisante pour surmonter cette phase.

Cependant, si les symptômes persistent après plus de 15 jours ou s'intensifient, le baby blues peut se transformer en dépression post-natale qui nécessitera alors une prise en charge spécifique. [47]

III.2. La dépression post-natale

La dépression post-natale nécessite une prise en charge. En effet, une dépression post-natale non traitée représente non seulement un facteur de morbidité significative chez la mère mais peut également avoir des effets néfastes sur le développement du jeune enfant.

Le médecin généraliste aura un grand rôle à jouer afin de repérer les patientes présentant un épisode dépressif caractérisé du post-partum le plus tôt possible. Par la suite, une coopération entre le médecin traitant et les psychiatres sera nécessaire.

L'approche psychothérapeutique est une composante essentielle du traitement de la dépression post-natale bien qu'elle soit souvent associée à un traitement médicamenteux antidépresseur.

La psychothérapie interpersonnelle est le traitement actuellement le plus efficace et le mieux validé de la dépression post-natale. Cette psychothérapie doit être orientée selon deux axes : une psychothérapie individuelle pour la mère, et des consultations thérapeutiques pour la mère et son enfant.

III.2.1. Les unités mère-enfant

Dans les cas les plus aigus de dépression post-natale, une hospitalisation de jour ou à temps plein sur plusieurs semaines est possible dans des unités de soins spécialisées appelées UME (Unités Mère-Enfant) ou UMB (Unités Mère-Bébé).

Ces unités sont nées au Royaume-Uni dans les années 1950, à la suite d'une expérience dont le but était de comparer la durée d'hospitalisation de mères présentant des troubles psychotiques avec et sans leur enfant. La durée moyenne d'hospitalisation d'une mère accompagnée de son enfant était de 10,8 semaines, contre 16,8 semaines pour les mères hospitalisées seules. Egalement, le nombre de patientes présentant une rechute plusieurs mois après leur hospitalisation était plus élevé dans le groupe des femmes hospitalisées sans leur enfant.

En France, la première unité d'hospitalisation à temps plein s'est ouverte à Créteil en 1979. Plus récemment, les hospitalisations à temps partiel ont vu le jour. Elles peuvent être pratiquées soit dans un service d'hospitalisation à temps plein, soit dans un hôpital de jour spécifiquement dédié à cet effet. Ce type d'hospitalisation à temps partiel doit être réservé aux pathologies de moindre intensité que celles nécessitant une hospitalisation à temps plein, mais



peut également permettre une transition entre une hospitalisation à temps plein et un retour à domicile.

Une hospitalisation dans une unité mère-enfant à temps plein sera recommandée pour les patientes présentant des troubles psychiatriques graves.

Une des indications typiques de ce type d'hospitalisation est l'apparition en post-partum d'un trouble psychiatrique aigu (trouble de l'humeur ou trouble de la personnalité décompensant à la suite de la grossesse).

Ce type d'hospitalisation peut également être proposé aux patientes présentant des troubles psychiatriques antérieures à la grossesse, dont l'évolution peut faire craindre un déséquilibre dans l'établissement du lien entre la mère et son enfant. Dans ce cas, certaines unités mère-enfant permettent également une hospitalisation durant la grossesse si cela est nécessaire.

En ce qui concerne les hospitalisations à temps partiel, elles peuvent être indiquées pour les patientes ayant encore besoin d'un soutien rapproché à la suite d'une hospitalisation à temps plein, mais également pour les patientes dont la gravité de la pathologie ne nécessite pas une hospitalisation à temps complet. Les dépressions post-natales sont le plus souvent prises en charge par ce type d'hospitalisation.

L'objectif de l'hospitalisation, qu'elle soit à temps plein ou à temps partiel, est de pouvoir associer des soins pour la mère, tout en travaillant sur le lien mère-enfant en étant dans une démarche de prévention des troubles du développement de l'enfant.

- La prise en charge de la mère : les soins seront propres à sa pathologie en associant des soins de psychothérapie et une éventuelle prescription de médicaments, mais également des soins de maternage (bains, massages ...), permettant l'évaluation et le soin des interactions qui se développent entre la mère et son enfant.
- La prise en charge de l'enfant : les soins du bébé seront articulés à ceux de la mère. L'objectif sera d'assurer une protection, une contenance et une continuité dans l'attention psychique et somatique portée au bébé.
- La prise en charge de l'interaction : les interactions mère-bébé sont au cœur du travail dans ces unités d'hospitalisation. L'équipe soignante accompagne les patientes dans les soins primaires de puériculture, en les aidant à trouver leur place en tant que mères.

Les demandes d'hospitalisation dans ces unités peuvent provenir de la mère elle-même, mais également de la famille, du service de psychiatrie, d'obstétrique ou de pédiatrie. Afin de définir les objectifs de cette hospitalisation, une ou plusieurs consultations de préadmission seront nécessaires. [47] [50] [131] [132]



IV. Le suivi de l'enfant

IV.1. Pendant la grossesse

En ce qui concerne le suivi d'un enfant exposé aux médicaments antidépresseurs au cours de la grossesse les recommandations actuelles concernent les patientes traitées par paroxétine ou fluoxétine. En effet, par mesure de précaution, ces patientes devraient bénéficier d'une surveillance échographique au moment de l'organogénèse cardiaque (entre la 5^e et la 9^e semaine d'aménorrhées). [11] [23]

IV.2. Après la grossesse

Si le traitement par antidépresseurs d'une femme enceinte est poursuivi jusqu'à l'accouchement, la survenue d'éventuels troubles néonataux chez le nouveau-né devra être pris en compte lors de son examen clinique. Il sera donc important pour l'équipe de la maternité de connaître les différents traitements maternels. En effet, les nouveau-nés exposés à des médicaments psychotropes au cours de la grossesse, doivent être surveillés pour des signes d'imprégnation et des symptômes de sevrage après l'accouchement, qui peuvent nécessiter une prise en charge spécifique dans un service de néonatalogie. Il est recommandé d'observer l'évolution de ces nouveau-nés pendant les 48 heures suivants la naissance. [11] [23] [59] [133]

L'ensemble des symptômes de sevrage sont rassemblés sous le nom de syndrome de sevrage néonatal. Ce syndrome apparaît chez les nouveau-nés de mères dépendantes à certaines substance psychoactives au cours de la grossesse. A la naissance, après avoir éliminé le médicament de son organisme, le nourrisson qui était exposé à une de ces substances *in utero*, se trouve privé de la source maternelle, ce qui provoque l'apparition de ces symptômes.

Les substances psychoactives les plus connues pour induire un syndrome de sevrage néonatal sont les opioïdes, les benzodiazépines, l'alcool et les barbituriques. Des symptômes peuvent également être observés à la suite d'une exposition aux antidépresseurs, ils seront cependant plus légers dans la plupart des cas et ne nécessiteront pas de soins supplémentaires par rapport aux soins habituels apportés aux nouveau-nés.

Le syndrome de sevrage néonatal est caractérisé par :

- Une irritabilité du système nerveux central et une hyperactivité du système autonome (irritabilité, hyperactivité, hypertonicité, tachypnée, dépression respiratoire, rythme cardiaque accéléré, température corporelle instable, convulsions ...)
- Un dysfonctionnement gastro-intestinal (grand appétit, difficultés à s'alimenter, vomissements, diarrhées, perte de poids ou faible prise de poids)

Ces différents symptômes peuvent varier d'un nouveau-né à l'autre, mais la majorité des nourrissons nés de mères dépendantes (55 à 95%) présenteront des symptômes du syndrome de sevrage néonatal.

Le délai d'apparition d'un syndrome de sevrage néonatal ainsi que sa durée et sa sévérité seront dépendants de nombreux facteurs, comme l'horaire et la quantité de la dernière

administration maternelle, le métabolisme et l'élimination du médicament par le nouveau-né, ainsi que l'éventuelle prématurité du nouveau-né. Dans la majorité des cas, les premiers symptômes apparaissent dans les 24 à 72 heures suivant la naissance, mais peuvent survenir plus tardivement chez les nourrissons prématurés. Les symptômes aigus peuvent parfois persister pendant plusieurs semaines.

Dans le cas d'un syndrome de sevrage néonatal lié à une exposition aux antidépresseurs, ces différentes complications régressent spontanément dans les 3 à 6 jours suivants la naissance. [11] [133]



V. L'allaitement

V.1. Les médicaments antidépresseurs

La décision pour une patiente sous traitement antidépresseur d'allaiter ou non son enfant doit mettre en balance le rapport bénéfice-risque de cet allaitement.

La plupart des médicaments antidépresseurs passant dans le lait maternel, plusieurs éléments doivent ainsi être pris en considération. Le niveau supposé d'exposition de l'enfant ne sera pas le même selon le rythme auquel l'enfant est allaité au cours de la journée, ainsi que selon si l'allaitement est envisagé à court ou à long terme. De plus, la quantité de médicament sera variable en fonction des propriétés pharmacologiques de la molécule ainsi que de la dose prescrite. Le profil de toxicité du médicament devra également être pris en compte, à savoir si ce médicament est contre-indiqué ou non chez l'enfant, si une toxicité est connue chez l'adulte ou chez l'enfant, et si cette toxicité est d'origine allergique ou dose-dépendante. Enfin, l'âge et l'état de l'enfant (enfant prématuré ou né à terme) peuvent aussi avoir leur importance lors de la prise de la décision d'allaiter ou non.

Ainsi, il sera nécessaire de mettre en balance l'importance de cet allaitement pour la mère et le lien qu'elle peut établir avec son bébé mais aussi les risques d'imprégnation et les effets que peuvent avoir à long terme une exposition à une de ces molécules sur le développement de l'enfant. [50]

Les molécules à privilégier au cours de l'allaitement sont la sertraline et la paroxétine, qui sont les antidépresseurs dont l'innocuité pendant l'allaitement est la mieux documentée.

En deuxième intention, certains antidépresseurs tricycliques peuvent être utilisés. Parmi eux, l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine font partie des molécules dont le passage dans le lait est limité et pour lesquelles les concentrations plasmatiques chez les enfants allaités seront faibles ou indétectables.

Si un traitement par ces différents antidépresseurs ne convenait pas, d'autres molécules citées par la suite pourront être envisagées tout en restant vigilant sur l'état de l'enfant. [59]

V.1.1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

➤ La sertraline :

La sertraline est compatible avec l'allaitement. En effet, la quantité de sertraline ingérée via le lait est très faible, l'enfant recevant en moyenne entre 0,5 et 2% de la dose maternelle (en mg/kg).

De plus, les concentrations plasmatiques de sertraline et de son métabolite (la desméthylsertraline) sont le plus souvent indétectables ou faibles chez les enfants allaités (environ 5% des concentrations plasmatiques maternelles).

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités ne montrent pas d'événement particulier à ce jour.

La sertraline est l'antidépresseur de choix au cours de la grossesse en vue d'un allaitement. [23] [79] [134] [135]

➤ La paroxétine :

La paroxétine est compatible avec l'allaitement. En effet, la quantité de paroxétine ingérée via le lait est très faible, l'enfant recevant en moyenne un peu plus de 1% de la dose maternelle (en mg/kg).

De plus, les concentrations plasmatiques de paroxétine sont le plus souvent indétectables ou faibles chez les enfants allaités (environ 5% des concentrations plasmatiques maternelles).

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités ne montrent pas d'événement particulier à ce jour. [23] [78] [136] [137]

➤ La fluvoxamine :

La fluvoxamine est compatible avec l'allaitement. Cependant, les données disponibles concernant son utilisation au cours de l'allaitement étant moins nombreuses que pour les autres antidépresseurs ISRS, il pourra être préférable de privilégier si possible une autre molécule. La quantité de fluvoxamine ingérée via le lait est très faible, l'enfant reçoit en moyenne moins de 2% de la dose maternelle (en mg/kg).

Les concentrations plasmatiques de fluvoxamine sont le plus souvent indétectables ou très faibles chez les enfants allaités.

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités ne montrent pas d'événement particulier à ce jour. [23] [76] [138] [139]

➤ Le citalopram :

Le citalopram est compatible avec l'allaitement. Cependant, les concentrations de citalopram ingérées via le lait sont plus importantes que pour d'autres antidépresseurs de la même classe. En effet, l'enfant reçoit environ 5% de la dose maternelle (en mg/kg), il pourra donc être préférable de privilégier si possible une autre molécule.

Les concentrations plasmatiques sont quant à elles variables puisque le citalopram et son métabolite actif peuvent être indétectables chez certains enfants, et atteindre environ 10% des concentrations plasmatiques maternelles chez d'autres.

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités montrent quelques rares effets indésirables tels qu'une irritabilité, une somnolence, une agitation ou des pertes de poids. Ces différents effets étaient cependant réversibles lors de la diminution du rythme de l'allaitement ou lors d'une baisse de la posologie maternelle. [23] [74] [140] [141]



➤ L'escitalopram :

L'escitalopram est compatible avec l'allaitement. Cependant, comme pour le citalopram, les concentrations d'escitalopram ingérées via le lait sont plus importantes que pour d'autres antidépresseurs de la même classe. L'enfant reçoit environ 5% de la dose maternelle (en mg/kg), il pourra donc être préférable de privilégier si possible une autre molécule.

En ce qui concerne les concentrations plasmatiques, elles sont le plus souvent indétectables ou faibles chez les enfants allaités (entre 2 et 6% des concentrations plasmatiques maternelles).

La majorité des études réalisées à ce jour ne montrent pas d'effets indésirables particuliers, hormis des cas isolés d'entérocolites nécrosantes et d'irritabilités qui ont été rapportés à la suite d'une exposition à l'escitalopram au cours de l'allaitement et pendant le développement intra-utérin. [23] [75] [142] [143]

➤ La fluoxétine :

La fluoxétine peut présenter un risque faible en cas d'exposition au cours de l'allaitement. Il sera recommandé de privilégier si possible une autre molécule au cours de la grossesse. En effet, les concentrations de fluoxétine ingérées via le lait sont plus importantes que pour les autres antidépresseurs ISRS. L'enfant reçoit environ entre 3 et 10% de la dose maternelle (en mg/kg).

De plus, les concentrations plasmatiques chez l'enfant sont variables : la fluoxétine est le plus souvent indétectable, mais son métabolite actif (la norfluoxétine) est soit indétectable soit peut atteindre 3 à 10% des concentrations plasmatiques maternelles.

Enfin, la fluoxétine et son métabolite actif, de par leurs longues demi-vies d'élimination plasmatique (4 à 6 jours pour la fluoxétine et 4 à 16 jours pour la norfluoxétine), peuvent exposer à un risque d'accumulation du médicament.

Les études réalisées auprès des enfants allaités rapportent quelques cas d'insomnies, d'irritabilités, de coliques et de prise de poids moins importante en comparaison aux enfants non exposés. La majorité de ces effets se manifestent dans les premiers jours suivants l'accouchement et majoritairement chez les enfants prématurés exposés à la fluoxétine au cours de la grossesse. [23] [77] [144] [145]

V.1.2. Les antidépresseurs tricycliques

➤ L'amitriptyline :

L'amitriptyline est compatible avec l'allaitement. En effet, la quantité d'amitriptyline ingérée via le lait est très faible, l'enfant recevant en moyenne moins de 2% de la dose maternelle (en mg/kg).

De plus, les concentrations plasmatiques d'amitriptyline et de son métabolite actif (la nortriptyline) sont le plus souvent indétectables chez les enfants allaités.

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités ne montrent pas d'événement particulier à ce jour. [23] [96] [146] [147]

➤ La clomipramine :

La clomipramine est compatible avec l'allaitement. En effet, la quantité de clomipramine ingérée via le lait est très faible, l'enfant recevant en moyenne entre 1 et 2% de la dose maternelle (en mg/kg).

De plus, les concentrations plasmatiques de clomipramine sont le plus souvent faibles chez les enfants allaités (environ 3% des concentrations plasmatiques maternelles).

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités ne montrent pas d'événement particulier à ce jour. [23] [97] [148] [149]

➤ L'imipramine :

L'imipramine est compatible avec l'allaitement. En effet, la quantité d'imipramine ingérée via le lait via le lait est très faible, l'enfant recevant en moyenne moins de 2% de la dose maternelle (en mg/kg).

De plus, les concentrations plasmatiques d'imipramine sont le plus souvent faibles chez les enfants allaités (environ 3% des concentrations plasmatiques maternelles).

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités ne montrent pas d'événement particulier à ce jour. [23] [99] [150] [151]

➤ La trimipramine, l'amoxapine, la maprotiline :

En ce qui concerne ces trois molécules, les études étant peu nombreuses, le passage dans le lait maternel, la dose reçue par l'enfant ainsi que les éventuels effets chez les nouveau-nés sont mal connus, il sera donc préférable d'utiliser si possible une autre molécule au cours de l'allaitement. [23] [98] [100] [101] [152] [153] [154] [155] [156] [157]

➤ La dosulépine :

La dosulépine est compatible avec l'allaitement. En effet, la quantité de dosulépine ingérée via le lait maternel est très faible, l'enfant recevant en moyenne entre 0,5 et 2% de la dose maternelle (en mg/kg).

De plus, les concentrations plasmatiques de dosulépine sont le plus souvent indétectables chez les enfants allaités.

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités ne montrent pas d'événement particulier à ce jour. [23] [102] [158] [159]

➤ La doxépine :

La doxépine n'est pas compatible avec l'allaitement. En effet, la quantité de doxépine ingérée via le lait maternel est importante, et les concentrations plasmatiques retrouvées chez

les enfants allaités sont le plus souvent élevées (environ 15% des concentrations plasmatiques maternelles).

De plus, différentes études réalisées chez des enfants allaités rapportent des cas d'effets indésirables tels des somnolences, des difficultés respiratoires, des vomissements, des hypotonies ou des pertes de poids. [23] [103] [160] [161]

V.1.3. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

➤ La venlafaxine :

La venlafaxine est compatible avec l'allaitement. Les quantités de venlafaxine passant dans le lait maternel ainsi que celle de son métabolite (la O-déméthylvenlafaxine) sont plus importantes que pour d'autres antidépresseurs, l'enfant recevant en moyenne 6% de la dose maternelle (en mg/kg). Il sera donc préférable de privilégier si possible une autre molécule.

Les concentrations plasmatiques quant à elles ne sont pas négligeables chez les enfants allaités puisqu'elles peuvent atteindre environ 10% des concentrations plasmatiques maternelles.

Cependant, les différentes études réalisées à ce jour ne montrent pas d'événements indésirables particuliers chez les enfants allaités. [23] [110] [162] [163]

➤ La duloxétine :

La duloxétine est compatible avec l'allaitement. En effet, la quantité de duloxétine ingérée via le lait est très faible, l'enfant recevant en moyenne moins de 1% de la dose maternelle (en mg/kg).

De plus, les concentrations plasmatiques de duloxétine sont le plus souvent indétectables ou très faibles chez les enfants allaités (environ 1% des concentrations plasmatiques maternelles).

Enfin, aucun événement particulier n'a été signalé à ce jour chez les enfants allaités de mères sous duloxétine. Néanmoins, en ce qui concerne cette molécule, les données restent encore très limitées et il sera préférable de privilégier si possible un autre médicament. [23] [111] [164] [165]

➤ Le milnacipran :

Le milnacipran n'est pas compatible avec l'allaitement. L'utilisation de cette molécule n'a pas été étudiée au cours de l'allaitement, mais les données disponibles suggèrent un passage dans le lait important lié aux propriétés pharmacocinétiques de la molécule (faible liaison aux protéines plasmatiques).

L'utilisation de cette molécule est contre-indiquée au cours de l'allaitement. [23] [112] [166] [167]

V.1.4. Les autres antidépresseurs

➤ La mirtazapine :

La mirtazapine est compatible avec l'allaitement. En effet, la quantité de mirtazapine ingérée via le lait est faible, l'enfant recevant en moyenne environ 2% de la dose maternelle (en mg/kg).

Les concentrations plasmatiques sont quant à elles variables : elles sont le plus souvent indétectables mais peuvent atteindre 37% des concentrations plasmatiques maternelles.

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités ne montrent pas d'événement particulier à ce jour.

Cependant, une certaine réserve est émise sur l'utilisation de cette molécule au cours de l'allaitement en raison de sa longue demi-vie d'élimination plasmatique ainsi que celle de son métabolite actif (respectivement de 20 à 45 heures et de 25 heures chez l'adulte) qui représente un facteur de risque d'accumulation chez l'enfant allaité. De ce fait, il sera préférable de privilégier si possible une autre molécule. Dans le cas contraire, l'utilisation de la mirtazapine pourra être envisagée en effectuant une réévaluation de l'allaitement si l'enfant présente des symptômes compatibles avec le profil pharmacologique de la mirtazapine comme une sédation par exemple. [23] [121] [168] [169]

➤ La miansérine :

L'utilisation de la miansérine au cours de l'allaitement peut être envisageable dans le cas où un autre antidépresseur mieux connu ne conviendrait pas. En effet, la quantité de miansérine ingérée via le lait est faible, l'enfant recevant en moyenne environ 1,5% de la dose maternelle (en mg/kg).

Les concentrations plasmatiques sont le plus souvent indétectables chez les enfants allaités.

Aucun événement indésirable particulier n'a été retenu à ce jour chez les enfants allaités, cependant les données disponibles sont peu nombreuses. [23] [122] [170] [171]

➤ La tianeptine, la vortioxétine :

L'utilisation de la tianeptine et de la vortioxétine n'est pas conseillée au cours de l'allaitement. En effet, peu de données sont disponibles concernant ces molécules.

Leur forte liaison aux protéines plasmatiques suggère un faible passage dans le lait maternel.

Cependant, l'utilisation d'une molécule plus connue au cours de l'allaitement est recommandée. [23] [123] [172] [173] [174]

➤ L'agomélatine :

L'utilisation de l'agomélatine n'est pas conseillée au cours de l'allaitement. En effet, peu de données sont disponibles concernant cette molécule.

Ses propriétés pharmacocinétiques (forte liaison aux protéines plasmatiques et courte demi-vie d'élimination plasmatique) laissent suggérer un faible transfert dans le lait maternel.

Les effets indésirables observés sont généralement légers, cependant des atteintes hépatiques ont été rapportés chez 4% des enfants allaités.

L'utilisation d'une molécule plus connue au cours de l'allaitement sera donc recommandée. [23] [175]

V.1.5. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les données concernant l'utilisation du moclobémide ou de l'iproniazide au cours de l'allaitement sont peu nombreuses. Les RCP de ces différentes molécules précisent qu'en raison d'un passage dans le lait maternel, leur utilisation est contre-indiquée au cours de l'allaitement. [23] [125] [126] [176] [177]

Un tableau récapitulatif de l'utilisation des antidépresseurs au cours de la grossesse et de l'allaitement se trouve en annexe.

V.2. Les médicaments anxiolytiques

L'oxazépam est l'anxiolytique à privilégier en cas d'allaitement. En effet, la quantité d'oxazépam ingérée via le lait est très faible, l'enfant recevant en moyenne moins de 1% de la dose maternelle (en mg/kg).

De plus, les concentrations plasmatiques d'oxazépam sont le plus souvent faibles chez les enfants allaités (10 à 30 fois inférieures aux concentrations plasmatiques maternelles).

Les différentes études réalisées chez les enfants allaités ne montrent pas d'événement particulier à ce jour. Cependant, la durée de traitement devra être la plus courte possible. Une surveillance de la sédation (sommolence, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids ...) devra être recommandée chez les enfants allaités. [23] [178] [179] [180]

L'utilisation de l'hydroxyzine n'est pas recommandée au cours de l'allaitement. En effet, il n'existe pas de données concernant son utilisation. Ses propriétés pharmacocinétiques (forte liaison aux protéines plasmatiques et large volume de distribution) suggère un passage limité dans le lait maternel.

Cependant, ses propriétés sédatives et atropiniques ainsi que sa longue demi-vie d'élimination plasmatique peuvent être responsables de sédation chez les enfants allaités en cas de fortes doses ou d'exposition prolongée. [129] [181]



Conclusion

L'utilisation de médicaments au cours de la grossesse peut être à l'origine de questionnements pour l'ensemble des professionnels de santé. En effet, les données disponibles dans les RCP sont parfois limitées, ou difficiles à analyser.

De ce fait, la décision de mettre en place ou non un traitement médicamenteux chez une femme enceinte doit se faire en veillant à ce que les bienfaits escomptés du traitement surpassent les éventuels risques pour la patiente et son enfant, en prenant en compte les risques liés à une absence de traitement.

Le pharmacien de par sa proximité et son conseil peut alors avoir un rôle important à jouer afin de rassurer dans un premier temps et d'accompagner ces patientes au cours de leur grossesse.

La dépression au cours de la grossesse est une situation à prendre en considération avec beaucoup de vigilance et d'attention afin de pouvoir permettre le maintien d'un bon équilibre psychique maternel. En raison du risque important de rechute, un traitement équilibré ne devra pas être arrêté brutalement lors d'une découverte de grossesse.

Si un traitement médicamenteux est nécessaire au cours de la grossesse, les ISRS seront à envisager en première intention, ou parmi les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline ou la clomipramine.

Le souhait de la patiente d'allaiter ou non son enfant devra également être pris en compte lors de l'instauration d'un traitement au cours de la grossesse. La sertraline représente alors l'antidépresseur de premier choix. Dans tous les cas, si un médicament devait être utilisé au cours de l'allaitement, une surveillance de l'état de l'enfant allaité sera nécessaire.

Enfin, dans le cas où un traitement antidépresseur devrait être poursuivi jusqu'à l'accouchement, l'équipe pédiatrique devra être informée de ce traitement, afin de pouvoir prendre en compte les éventuels troubles néonataux transitoires au cours de l'examen du nouveau-né.



Références bibliographiques

- [1] Universités de Lausanne, Fribourg et Berne, “Développement précoce et implantation,” *Embryologie humaine*. [Online]. Available: <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/fecond01.html>. [Accessed: 23-Oct-2018].
- [2] Universités de Lausanne, Fribourg et Berne, “Formation du blastocyste,” *Embryologie humaine*. [Online]. Available: www.embryology.ch/francais/evorimplantation/furchung02.html. [Accessed: 12-Jun-2018].
- [3] Universités de Lausanne, Fribourg et Berne, “Étapes de l’implantation,” *Embryologie humaine*. [Online]. Available: www.embryology.ch/francais/gnidation/etape03.html. [Accessed: 12-Jun-2018].
- [4] Universités de Lausanne, Fribourg et Berne, “Développement précoce et implantation - L’embryoblaste,” *Embryologie humaine*. [Online]. Available: <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/fecond04.html>. [Accessed: 23-Oct-2018].
- [5] Universités de Lausanne, Fribourg et Berne, “Le disque embryonnaire tridermique (3ème semaine),” *Embryologie humaine*. [Online]. Available: <http://www.embryology.ch/francais/hdisqueembry/triderm06.html#evolutionmeso>. [Accessed: 23-Oct-2018].
- [6] Universités de Lausanne, Fribourg et Berne, “Délimitation (4ème semaine),” *Embryologie humaine*. [Online]. Available: <http://www.embryology.ch/francais/iperiodembry/delimitation01.html>. [Accessed: 23-Oct-2018].
- [7] Universités de Lausanne, Fribourg et Berne, “Développement précoce du système nerveux : différenciation du tube neural et des crêtes neurales,” *Embryologie humaine*. [Online]. Available: <http://www.embryology.ch/francais/vcns/tubecrete01.html>. [Accessed: 23-Oct-2018].
- [8] J. Quevauvilliers, *Dictionnaire médical*, 6ème. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2009.
- [9] Universités de Lausanne, Fribourg et Berne, “Période foetale,” *Embryologie humaine*. [Online]. Available: <http://www.embryology.ch/francais/jfetalperiod/objectfetalperiod01.html#einfuhrung>. [Accessed: 23-Oct-2018].
- [10] “Médicaments et grossesse, les grandes lignes du raisonnement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24. [Accessed: 23-Oct-2018].
- [11] A.-P. Jonville and T. Vial, *Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque*. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2012.
- [12] “Les médicaments dangereux pendant la grossesse,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742. [Accessed: 01-Oct-2018].
- [13] VIDAL Recos, “Prescription et populations particulières : Médicaments et femme en âge de procréer/grossesse,” *eVIDAL*. [Online]. Available: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/2585/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_femme_en_age_de_procreer_grossesse/1_medicaments_a_risque_teratogene_certain_et_eleve. [Accessed: 17-Jun-2018].
- [14] “THALIDOMIDE CELGENE 50mg, gélule,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63975542#>. [Accessed: 18-Jun-2018].
- [15] “REVLIMID 10mg, gélule,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60245253#>. [Accessed: 18-Jun-2018].
- [16] “Isotrétinoïne,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available:

https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=691. [Accessed: 02-Oct-2018].

[17] Le Moniteur des Pharmacies, “Les rétinoïdes topiques contre-indiqués chez la femme enceinte,” no. 3245, 03-Nov-2018.

[18] “CONTRACNE 10mg, capsule molle - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63918395&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>. [Accessed: 18-Jun-2018].

[19] “TOCTINO 10mg, capsule molle - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64156738&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>. [Accessed: 18-Jun-2018].

[20] “SORIATANE 10mg, gélule - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60292349&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>. [Accessed: 18-Jun-2018].

[21] “PROCUTA 40mg CAPS MOL B/30,” *Meddispar*. [Online]. Available: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/PROCUTA-40-B-30/\(type\)/name/\(value\)/procuta/\(cip\)/3400936788084#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/PROCUTA-40-B-30/(type)/name/(value)/procuta/(cip)/3400936788084#nav-buttons). [Accessed: 29-Jul-2018].

[22] “CELLCEPT 250mg, gélule,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63479642>. [Accessed: 18-Jun-2018].

[23] E. Ferreira, B. Martin, and C. Morin, *Grossesse et Allaitement : Guide thérapeutique*, 2ème édition. Montréal: CHU Sainte-Justine, 2013.

[24] D. Paitraud, “Valproate : interdiction chez toutes les patientes enceinte ou en âge de procréer, sauf exception,” *eVIDAL*, 13-Jun-2018. [Online]. Available: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/22740-valproate_interdiction_chez_toutes_les_patientes_enceintes_ou_en_age_de_procreer_sauf_exception.html. [Accessed: 19-Jun-2018].

[25] “Valproate et dérivés : carte patiente,” *ANSM*. [Online]. Available: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ec9d9f1654fc14e857654e94005c8044.pdf. [Accessed: 23-Jul-2018].

[26] “IMETH 10mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60819417&typedoc=R#RcpGrossAllait>. [Accessed: 24-Jun-2018].

[27] “ENDOXAN 50mg, comprimé enrobé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62554177&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 17-Jun-2018].

[28] “PREVISCAN 20mg, comprimé quadrisécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 24-Jun-2018].

[29] “SINTROM 4mg, comprimé quadrisécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61510352&typedoc=R>. [Accessed: 24-Jun-2018].

- [30] “COUMADINE 2mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 24-Jun-2018].
- [31] “TERALITHE 250mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 24-Jun-2018].
- [32] “NEO MERCAZOLE 20mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61451683&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 15-Oct-2018].
- [33] “THYROZOL 10mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69969425&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 15-Oct-2018].
- [34] “TEGRETOL 200mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61009918&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 24-Jun-2018].
- [35] “ALEPSAL 100mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66086808&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 22-Oct-2018].
- [36] “GARDENAL 10mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63707416&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 22-Oct-2018].
- [37] “EPITOMAX 100mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61913385&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 22-Oct-2018].
- [38] “DI-HYDAN 100mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66303560&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 24-Jun-2018].
- [39] “DEPAKINE 200mg, comprimé gastro-résistant - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67623734&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 04-Jan-2019].
- [40] “ACTISKENAN 20mg, gélule - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69235748&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>. [Accessed: 25-Jun-2018].
- [41] “CODOLIPRANE 500mg/30mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60904643&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>.

[Accessed: 25-Jun-2018].

[42] “Décret n°2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits,” *Légifrance*. [Online]. Available: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034429407&categorieLien=i> d. [Accessed: 12-May-2019].

[43] “Apposition du ‘pictogramme femmes enceintes’- FAQ à l’attention des titulaires d’AMM (20/09/2018),” *ANSM*. [Online]. Available: https://www.ansm.sante.fr/content/download/108859/1379493/version/6/file/QR_picto_grossesse_septembre_2018.pdf. [Accessed: 12-May-2019].

[44] T. W. Hale, *Hale’s Medications & Mothers’ Milk*. Springer Publishing Company, 2019.

[45] “Médicaments et allaitement, les grandes lignes du raisonnement.,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=797. [Accessed: 17-Jul-2018].

[46] “Dépression,” *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*. [Online]. Available: <http://www.who.int/topics/depression/fr/>. [Accessed: 31-Jul-2018].

[47] Collège national des universitaires en psychiatrie, *Référentiel de Psychiatrie et Addictologie*, 2ème édition. Tours: Presses universitaires François Rabelais, 2016.

[48] “Dépression, mieux la comprendre pour la guérir durablement,” *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)*. [Online]. Available: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>. [Accessed: 31-Jul-2018].

[49] “Principaux repères sur la dépression,” *Organisation Mondiale de la Santé*. [Online]. Available: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>. [Accessed: 31-Jul-2018].

[50] B. Bayle, *Psychiatrie et psychopathologie périnatales*. Malakoff: Dunod, 2017.

[51] “La dépression, en savoir plus pour en sortir,” *Institut National de la Prévention et d’Education pour la Santé (INPES)*. [Online]. Available: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1057.pdf>. [Accessed: 06-Aug-2018].

[52] “Impact de la dépression postnatale maternelle précoce sur le développement cognitif du nourrisson : étude prospective sur 2 ans,” *CAIRN.INFO*. [Online]. Available: <https://www.cairn.info/revue-devenir-2008-1-page-47.htm>. [Accessed: 28-Dec-2018].

[53] “Etude comparative des interactions précoces des mères psychotiques et déprimées avec leur bébé,” *CAIRN.INFO*. [Online]. Available: <https://www.cairn.info/revue-devenir-2012-2-page-141.htm>. [Accessed: 28-Dec-2018].

[54] “VIDAL Recos - Dépression,” *eVIDAL*. [Online]. Available: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/1567/depression/la_maladie. [Accessed: 29-Nov-2018].

[55] Le Moniteur des Pharmacies, “La dépression,” no. 3241, 10-Jun-2018.

[56] C. Schaefer, P. Peters, and R. Miller, *Drugs during Pregnancy and Lactation : treatments options and risk assesment*, 3ème édition. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2015.

[57] A. Bénard-Larivière *et al.*, “Patterns of antidepressant use during pregnancy: a nationwide population-based cohort study.” [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29665098>. [Accessed: 14-Jan-2019].

[58] “Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique.” [Online]. Available: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/classifications/atc.html>. [Accessed: 30-Aug-2018].

[59] “Antidépresseurs - Grossesse et Allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=20. [Accessed: 30-Jan-2019].

[60] “Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement,” *ANSM*. [Online]. Available: [https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/701d0e5c318b9eabe5884aebc19](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/701d0e5c318b9eabe5884aebc19)

f892c.pdf. [Accessed: 06-May-2019].

[61] “PROZAC 20mg, comprimé dispersible sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60935279&typedoc=R#RcpIndicTherap>.

[Accessed: 03-Sep-2018].

[62] “FLOXYFRAL 100mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60439525&typedoc=R#RcpIndicTherap>.

[Accessed: 03-Sep-2018].

[63] “DEROXAT 20mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60160707&typedoc=R#RcpIndicTherap>.

[Accessed: 03-Sep-2018].

[64] “DIVARIUS 20mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68085224&typedoc=R#RcpIndicTherap>.

[Accessed: 03-Sep-2018].

[65] “SEROPRAM 20mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69388669&typedoc=R#RcpIndicTherap>.

[Accessed: 03-Sep-2018].

[66] “SEROPLEX 10mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67219535&typedoc=R#RcpIndicTherap>.

[Accessed: 03-Sep-2018].

[67] “ZOLOFT 25mg, gélule - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60155788&typedoc=R#RcpIndicTherap>.

[Accessed: 03-Sep-2018].

[68] “Etat des connaissances sur la paroxétine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=246. [Accessed: 30-Jan-2019].

[69] “Etat des connaissances sur la fluoxétine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=234. [Accessed: 30-Jan-2019].

[70] “Etat des connaissances sur la sertraline,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=247. [Accessed: 30-Jan-2019].

[71] “Etat des connaissances sur la fluvoxamine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=235. [Accessed: 30-Jan-2019].

[72] “Etat des connaissances sur l’escitalopram,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=233. [Accessed: 30-Jan-2019].

[73] “Antidépresseurs et troubles du spectre de l’autisme chez les enfants exposés in utero,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=977. [Accessed: 01-Feb-2019].



- [74] “Citalopram - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=2. [Accessed: 01-Feb-2019].
- [75] “Escitalopram - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=7. [Accessed: 01-Feb-2019].
- [76] “Fluvoxamine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=236. [Accessed: 01-Feb-2019].
- [77] “Fluoxétine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=8. [Accessed: 01-Feb-2019].
- [78] “Paroxétine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1. [Accessed: 01-Feb-2019].
- [79] “Sertraline - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=11. [Accessed: 01-Feb-2019].
- [80] “TOFRANIL 10mg, comprimé enrobé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68574699&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].
- [81] “ANAFRANIL 10mg, comprimé enrobé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69273510&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].
- [82] “LAROXYL 25mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65892928&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].
- [83] “ELAVIL 25mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68925632&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].
- [84] “SURMONTIL 100mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64868034&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].
- [85] “DEFANYL 100mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64232374&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].
- [86] “LUDIOMIL 25mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63912862&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].
- [87] “PROTHIADEN 25mg, gélule - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63912862&typedoc=R#RcpIndicTherap>.

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61962852&typedoc=R#RcpIndicTherap. [Accessed: 03-Sep-2018].

[88] “QUITAXON 10mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63046819&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].

[89] “Etat des connaissances sur l’amitriptyline,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=220. [Accessed: 01-Feb-2019].

[90] “Etat des connaissances sur la clomipramine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=227. [Accessed: 01-Feb-2019].

[91] “Etat des connaissances sur la trimipramine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=250. [Accessed: 01-Feb-2019].

[92] “Etat des connaissances sur l’amoxapine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=222. [Accessed: 01-Feb-2019].

[93] “Etat des connaissances sur la maprotiline.” [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=238. [Accessed: 01-Feb-2019].

[94] “Etat des connaissances sur la dosulépine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=229. [Accessed: 01-Feb-2019].

[95] “Etat des connaissances sur la doxépine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=231. [Accessed: 01-Feb-2019].

[96] “Amitriptyline - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=221. [Accessed: 02-Feb-2019].

[97] “Clomipramine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=224. [Accessed: 02-Feb-2019].

[98] “Trimipramine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=251. [Accessed: 02-Feb-2019].

[99] “Imipramine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=225. [Accessed: 02-Feb-2019].

[100] “Amoxapine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=223. [Accessed: 02-Feb-2019].

[101] “Maprotiline - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=239. [Accessed: 02-Feb-2019].

[102] “Dosulépine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=230. [Accessed: 02-Feb-2019].



- [103] “Doxépine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=232. [Accessed: 02-Feb-2019].
- [104] “CYMBALTA 30mg, gélule gastro-résistante - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66852477>. [Accessed: 05-Sep-2018].
- [105] “EFFEXOR LP 37,5mg, gélule à libération prolongée - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66430942&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 05-Sep-2018].
- [106] “IXEL 25mg, gélule - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67682501&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 05-Sep-2018].
- [107] “Etat des connaissances sur la venlafaxine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=252. [Accessed: 02-Feb-2019].
- [108] “Etat des connaissances sur la duloxétine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=978. [Accessed: 02-Feb-2019].
- [109] “Etat des connaissances sur le milnacipran,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=242. [Accessed: 02-Feb-2019].
- [110] “Venlafaxine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=14. [Accessed: 02-Feb-2019].
- [111] “Duloxétine dans la dépression - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=979. [Accessed: 02-Feb-2019].
- [112] “Milnacipran - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=243. [Accessed: 02-Feb-2019].
- [113] “MIANSERINE ARROW 10mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62667488&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 05-Sep-2018].
- [114] “NORSET 15mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65124914&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 05-Sep-2018].
- [115] “STABLON 12,5mg, comprimé enrobé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65411280&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 05-Sep-2018].
- [116] “BRINTELLIX 5mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62792157>. [Accessed: 05-Sep-2018].
- [117] “VALDOXAN 25mg, comprimé pelliculé,” *Base de données publiques des médicaments*.

- [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67218369#>. [Accessed: 29-Nov-2018].
- [118] “Etat des connaissances sur la mirtazapine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=244. [Accessed: 03-Feb-2019].
- [119] “Etat des connaissances sur la miansérine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=240. [Accessed: 03-Feb-2019].
- [120] “Etat des connaissances sur la tianeptine,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=248. [Accessed: 03-Feb-2019].
- [121] “Mirtazapine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=245. [Accessed: 03-Feb-2019].
- [122] “Miansérine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=241. [Accessed: 03-Feb-2019].
- [123] “Tianeptine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=249. [Accessed: 03-Feb-2019].
- [124] P. Dorosz, D. Vital Durand, and C. Le Jeune, *Guide Pratique des Médicaments*, 32ème. Maloine, 2013.
- [125] “MARSILID 50mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61561635&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].
- [126] “MOCLAMINE 150mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit,” *Base de données publiques des médicaments*. [Online]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62439997&typedoc=R#RcpIndicTherap>. [Accessed: 03-Sep-2018].
- [127] “Anxiolytiques et grossesse,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=21. [Accessed: 01-May-2019].
- [128] “Etat des connaissances sur l’oxazépam,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=201. [Accessed: 01-May-2019].
- [129] “Hydroxyzine - Grossesse et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*. [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=173. [Accessed: 01-May-2019].
- [130] “Recommandations de bonne pratique : Episode dépressif caractérisé de l’adulte, prise en charge en soins de premier recours,” *Haute Autorité de Santé (HAS)*. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf. [Accessed: 06-May-2019].
- [131] C. Rainelli, “La maternité peut aussi être source de souffrance psychique,” *Le Populaire du Centre*, 14-Mar-2018. [Online]. Available: https://www.lepopulaire.fr/limoges/sante-medecine/2018/03/14/la-maternite-peut-aussi-etre-source-de-souffrance-psychique_12771315.html. [Accessed: 11-Feb-2019].
- [132] “Les unités mère-enfant en psychiatrie périnatale,” *CAIRN.INFO*. [Online]. Available:

<https://www.cairn.info/revue-le-journal-des-psychologues-2008-8-page-22.htm#>. [Accessed: 06-May-2019].

[133] A. Whittaker, *Guide concernant l'usage de substances psychoactives durant la grossesse*. Londres: Drugscope, 2013.

[134] "Sertraline," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/sertraline-hydrochloride/product/>. [Accessed: 24-Apr-2019].

[135] "Lactmed : sertraline," <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~UXbj1G:1>. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~UXbj1G:1>. [Accessed: 24-Apr-2019].

[136] "Paroxetine," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/paroxetine/product/>. [Accessed: 24-Apr-2019].

[137] "Lactmed : paroxetine," *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~AU4Ban:1>. [Accessed: 24-Apr-2019].

[138] "Fluvoxamine," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/fluvoxamine/product/>. [Accessed: 24-Apr-2019].

[139] "Lactmed : fluvoxamine," *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~1C5vxF:1>. [Accessed: 24-Apr-2019].

[140] "Citalopram," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/citalopram/product/>. [Accessed: 25-Apr-2019].

[141] "Lactmed : citalopram," *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~XUU2eN:1>. [Accessed: 25-Apr-2019].

[142] "Escitalopram," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/escitalopram/product/>. [Accessed: 25-Apr-2019].

[143] "Lactmed : escitalopram," *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~PvH8h2:1>. [Accessed: 25-Apr-2019].

[144] "Fluoxetine," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/fluoxetine/product/>. [Accessed: 26-Apr-2019].

[145] "Lactmed : fluoxetine," *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~Qezulf:1>. [Accessed: 26-Apr-2019].

[146] "Amitriptyline," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/amitriptyline/product/>. [Accessed: 26-Apr-2019].

[147] "Lactmed : amitriptyline," *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~2DoqpN:1>. [Accessed: 26-Apr-2019].

[148] "Clomipramine," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/clomipramine/product/>. [Accessed: 26-Apr-2019].

[149] "Lactmed : clomipramine," *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~4Ewens:1>. [Accessed: 26-Apr-2019].

[150] "Imipramine," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/imipramine-hcl/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].

[151] "Lactmed : Imipramine," *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~DiUBWR:1>. [Accessed: 28-Apr-2019].

[152] "Trimipramine," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/trimipramine/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].

[153] "Lactmed : trimipramine," *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>. [Accessed: 28-Apr-2019].

[154] "Amoxapine," *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/amoxapine/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].

- [155] “Lactmed : amoxapine,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [156] “Maprotiline,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/maprotiline-hcl/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [157] “Lactmed : maprotiline,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [158] “Dosulepin,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/dosulepin/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [159] “Lactmed : dothiepin,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [160] “Doxepin,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/doxepin-hydrochloride/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [161] “Lactmed : doxepin,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [162] “Venlafaxine,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/venlafaxine/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [163] “Lactmed : venlafaxine,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~oIdbMN:1>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [164] “Duloxetine,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/duloxetine/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [165] “Lactmed : duloxetine,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~4Vf1m1:1>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [166] “Milnacipran,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/milnacipran/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [167] “Lactmed : milnacipran,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~1egka2:1>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [168] “Mirtazapine,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/mirtazapine/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [169] “Lactmed : mirtazapine,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~H2R2PQ:1>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [170] “Mianserin,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/mianserin-hcl/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [171] “Lactmed : mianserin,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [172] “Tianeptine,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/tianeptine-sodium/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [173] “Vortioxetine,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/vortioxetine-hydrobromide/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [174] “Lactmed : vortioxetine,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [175] “Agomelatine,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/agomelatine/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [176] “Moclobemide,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/moclobemide/product/>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [177] “Lactmed : moclobemide,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [178] “Anxiolytiques et allaitement,” *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)*.

- [Online]. Available: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=734. [Accessed: 01-May-2019].
- [179] “Oxazepam,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/oxazepam/product/>. [Accessed: 01-May-2019].
- [180] “Lactmed : oxazepam,” *Toxnet*. [Online]. Available: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~PJmMpA:1>. [Accessed: 01-May-2019].
- [181] “Hydroxyzine,” *e-lactancia*. [Online]. Available: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/hydroxyzine/product/>. [Accessed: 01-May-2019].
- [182] “Questionnaire EPDS d’évaluation d’un état dépressif ‘Edinburgh Postnatal Depression Scale.’” [Online]. Available: https://reseaux-sante-ca.org/IMG/pdf/epds_depistage.pdf. [Accessed: 28-Dec-2018].



Annexes

Annexe 1. Questionnaire BDI [54]	96
Annexe 2. Echelle MADRS [54]	99
Annexe 3. Echelle EPDS [182]	103
Annexe 4. Tableau récapitulatif	105



Annexe 1. Questionnaire BDI [54]

Série A	
0	Je ne me sens pas triste.
1	Je me sens cafardeux ou triste.
2	Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir.
3	Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter.
Série B	
0	Je ne suis pas particulièrement découragé ou pessimiste au sujet de l'avenir.
1	J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir.
2	Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer.
3	Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer.
Série C	
0	Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie.
1	J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens.
2	Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs.
3	J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mes professeurs, mes amis...).
Série D	
0	Je ne me sens pas particulièrement insatisfait.
1	Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.
2	Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.
3	Je suis mécontent de tout.
Série E	
0	Je ne me sens pas coupable.
1	Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps.
2	Je me sens coupable.
3	Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien.
Série F	
0	Je ne suis pas déçu par moi-même.
1	Je suis déçu par moi-même.
2	Je me dégoûte moi-même.
3	Je me hais.

Série G	
0	Je ne pense pas à me faire du mal.
1	Je pense que la mort me libérerait.
2	J'ai des plans précis pour me suicider.
3	Si je le pouvais, je me tuerais.
Série H	
0	Je n'ai pas perdu l'intérêt que je porte aux autres gens.
1	Maintenant je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.
2	J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux gens et j'ai peu de sentiments pour eux.
3	J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.
Série I	
0	Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.
1	J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.
2	J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.
3	Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.
Série J	
0	Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant.
1	J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux.
2	J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux.
3	J'ai l'impression d'être laid et repoussant.
Série K	
0	Je travaille aussi facilement qu'auparavant.
1	Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.
2	Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit.
3	Je suis incapable de faire le moindre travail.
Série L	
0	Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude.
1	Je suis fatigué plus facilement que d'habitude.
2	Faire quoi que ce soit me fatigue.
3	Je suis incapable de faire le moindre travail.



Série M	
0	Mon appétit est toujours aussi bon.
1	Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.
2	Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.
3	Je n'ai plus du tout d'appétit.



Annexe 2. Echelle MADRS [54]

Tristesse apparente. Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.	
0	Pas de tristesse.
1	
2	Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.
3	
4	Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
5	
6	Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.
Tristesse exprimée. Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.	
0	Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
1	
2	Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
3	
4	Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.
5	
6	Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.
Tension intérieure. Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.	
0	Calme. Tension intérieure seulement passagère.
1	
2	Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
3	
4	Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
5	
6	Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

Réduction du sommeil. Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

0	Dort comme d'habitude.
1	
2	Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.
3	
4	Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
5	
6	Moins de deux ou trois heures de sommeil.

Réduction de l'appétit. Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0	Appétit normal ou augmenté.
1	
2	Appétit légèrement réduit.
3	
4	Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
5	
6	Ne mange que si on le persuade.

Difficultés de concentration. Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0	Pas de difficulté de concentration.
1	
2	Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
3	
4	Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
5	
6	Incapacité de lire ou de converser sans grande difficulté.



Lassitude. Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur.

1

2 Difficultés à commencer des activités.

3

4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

5

6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

Incapacité à ressentir. Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

1

2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.

3

4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

5

6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

Pensées pessimistes. Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.

0 Pas de pensées pessimistes.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou de péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou de péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

Idées de suicide. Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

(1-) J'ai pu rire et prendre les choses du bon côté

- 0 Aussi souvent que d'habitude
- 1 Pas tout à fait autant
- 2 Vraiment beaucoup moins souvent ces jours-ci
- 3 Absolument pas

(2-) Je me suis sentie confiante et joyeuse en pensant à l'avenir

- 0 Autant que d'habitude
- 1 Plutôt moins que d'habitude
- 2 Vraiment moins que d'habitude
- 3 Pratiquement pas

(3-) Je me suis reprochée, sans raison, d'être responsable quand les choses allaient mal

- 0 Non, pas du tout
- 1 Presque jamais
- 2 Oui, parfois
- 3 Oui, très souvent

(4-) Je me suis sentie inquiète ou soucieuse sans motif

- 0 Non, pas du tout
- 1 Presque jamais
- 2 Oui, parfois
- 3 Oui, très souvent

(5-) Je me suis sentie effrayée ou paniquée sans vraiment de raison

- 3 Oui, vraiment souvent
- 2 Oui, parfois
- 1 Non, pas très souvent
- 0 Non, pas du tout



(6-) J'ai eu tendance à me sentir dépassée par les événements

- 3 Oui, la plupart du temps, je me suis sentie incapable de faire face aux situations
- 2 Oui, parfois, je ne me suis pas sentie aussi capable de faire face que d'habitude
- 1 Non, j'ai pu faire face à la plupart des situations
- 0 Non, je me suis sentie aussi efficace que d'habitude

(7-) Je me suis sentie si malheureuse que j'ai eu des problèmes de sommeil

- 3 Oui, la plupart du temps
- 2 Oui, parfois
- 1 Pas très souvent
- 0 Non, pas du tout

(8-) Je me suis sentie triste ou peu heureuse

- 3 Oui, la plupart du temps
- 2 Oui, très souvent
- 1 Pas très souvent
- 0 Non, pas du tout

(9-) Je me suis sentie si malheureuse que j'en ai pleuré

- 3 Oui, la plupart du temps
- 2 Oui, très souvent
- 1 Seulement de temps en temps
- 0 Non, jamais

(10-) Il m'est arrivé de penser à me faire mal

- 3 Oui, très souvent
- 2 Parfois
- 1 Presque jamais
- 0 Jamais



Annexe 4. Tableau récapitulatif

Molécule	Spécialité	Grossesse	Allaitement
Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)			
Citalopram	Seropram®	Utilisable, données nombreuses et rassurantes	Compatible, passage dans le lait plus important
Escitalopram	Seroplex®	Utilisable, données nombreuses et rassurantes	Compatible, passage dans le lait plus important
Fluoxétine	Prozac®	Utilisable, données nombreuses et rassurantes	Privilégier si possible une autre molécule
Fluvoxamine	Floxyfral®	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Compatible, données moins nombreuses
Paroxétine	Deroxat® Divarius®	Utilisable, données nombreuses et rassurantes	Compatible
Sertraline	Zoloft®	Utilisable, données nombreuses et rassurantes	Compatible
Les antidépresseurs tricycliques			
Amitriptyline	Laroxyl® Elavil®	Utilisable, données nombreuses et rassurantes	Compatible
Amoxapine	Defanyl®	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Privilégier si possible une autre molécule
Clomipramine	Anafranil®	Utilisable, données nombreuses et rassurantes	Compatible
Dosulépine	Prothiaden®	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Compatible
Doxépine	Quitaxon®	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Non compatible
Imipramine	Tofranil®	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Compatible
Maprotiline	Ludiomil®	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Privilégier si possible une autre molécule
Trimipramine	Surmontil®	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Privilégier si possible une autre molécule
Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa)			
Duloxétine	Cymbalta®	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Compatible, données très limitées
Milnacipran	Ixel®	Peut être utilisée, données quasi inexistantes	Contre-indiqué
Venlafaxine	Effexor®	Utilisable, données nombreuses et rassurantes	Compatible, passage dans le lait plus important
Les autres antidépresseurs			
Agomélatine	Valdoxan®	A éviter, données limitées	Privilégier si possible une autre molécule
Miansérine	Génériques	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Compatible, données très limitées
Mirtazapine	Norset®	Utilisable, données nombreuses et rassurantes	Compatible, longue demi-vie d'élimination
Tianeptine	Stablon®	Peut être utilisée, données moins nombreuses	Privilégier si possible une autre molécule
Vortioxétine	Brintellix	A éviter, données limitées	Privilégier si possible une autre molécule
Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)			
Iproniazide	Marsilid®	A éviter, données limitées	Contre-indiquée
Moclobémide	Moclamine®	A éviter, données limitées	Contre-indiqué

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA DEPRESSION CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La dépression est une pathologie à prédominance féminine touchant plus de 300 millions de personnes dans le monde. Une personne sur cinq souffrira de dépression au cours de sa vie. La grossesse de par l'ensemble des bouleversements à la fois physique et psychologique qu'elle entraîne, représente une période de vulnérabilité particulière pour les troubles psychiatriques. En effet, 10 à 15% des femmes enceintes présentent des symptômes dépressifs au cours leur grossesse. L'épisode dépressif du post-partum concerne quant à lui 10 à 20% des femmes à la suite de leur accouchement.

Un épisode dépressif peut être traité par la psychothérapie lorsqu'il est d'intensité légère. Dans le cas d'un épisode dépressif d'intensité modérée à sévère, une association à un traitement médicamenteux sera nécessaire. De nombreuses classes de médicaments antidépresseurs existent, les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ou parmi les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline ou la clomipramine seront à privilégier dans le cas d'un traitement au cours de la grossesse.

Afin d'éviter tout risque de rechute, un traitement antidépresseur en cours lors de la découverte d'une grossesse ne devra pas être arrêté brutalement. Enfin, si un traitement médicamenteux devait être poursuivi jusqu'à l'accouchement, il sera alors nécessaire de prendre en compte les éventuels troubles néonataux transitoires de l'enfant.

Mots-clés : dépression, grossesse, épisode dépressif du post-partum, psychothérapie, médicaments antidépresseurs

DRUG MANAGEMENT OF DEPRESSION IN PREGNANT WOMEN

Depression is a predominantly female pathology affecting more than 300 million people in the world. One person in five will suffer from depression during their lifetime. Pregnancy because of all the physical and psychological changes it creates, represents a period of particular vulnerability for psychiatric disorders. Indeed, 10 to 15% of pregnant women report depressive symptoms during their pregnancy. Postpartum depression concerns for its part 10 to 20% of women after the delivery.

Depressive disorder can be treated by psychotherapy when it is of light intensity. In case of a depressive disorder of moderate to severe intensity, an association to drug therapy will be necessary. Many antidepressant drugs exist, selective serotonin-reuptake-inhibitors (SSRI) or from the tricyclic antidepressants, amitriptyline or clomipramine should be favored for a treatment during pregnancy.

In order to avoid any risk of relapse, an antidepressant treatment ongoing during the detection of the pregnancy should not be stopped suddenly. Finally, if a drug therapy should be continued until the delivery, it will then be required to take into account that the child might transient neonatal disorders.

Keywords : depression, pregnancy, post-partum depression, psychotherapy, antidepressant drugs

