

## BIPOLARITE ET GROSSESSE : QUELS THYMOREGULATEURS?

L. ARIBI, A. RAKAM, J. ALOULOU, M. SIALA, A. HACHICHA, W. KETATA, O. AMAMI.

*Service de psychiatrie B CHU Hédi Chaker -Sfax*

### RESUME

La prise en charge d'une patiente recevant un traitement psychiatrique au cours de la grossesse relève d'une problématique générale concernant les pathologies chroniques et la grossesse.

Dans le cas de la patiente bipolaire, l'effet tératogène des thymorégulateurs implique des précautions particulières.

Nous essayons, à travers une revue de la littérature, de préciser les éléments du choix du thymorégulateur chez une femme bipolaire enceinte ou qui envisage une grossesse.

**Mots clés:** Grossesse, post-partum, thymorégulateurs, trouble bipolaire.

### SUMMARY

The assumption of responsibility of a patient receiving a psychiatric treatment during the pregnancy concerns general problems relating to chronic pathologies and the pregnancy.

In the case of the bipolar patient, the teratogenic effect of the thymoregulators implies particular precautions.

We test, through a review of the literature, to specify the elements of the choice of the thymoregulator at a pregnant bipolar woman or who considers a pregnancy.

**Keywords :** Bipolar disorder, post-partum, pregnancy, thymoregulators.

### INTRODUCTION

La grossesse et le post partum sont des périodes de vulnérabilité psychiatrique.

Leur impact est particulièrement crucial en ce qui concerne les troubles bipolaires de l'humeur .

La survenue d'une grossesse chez une patiente bipolaire met en balance les risques pour l'enfant et la réussite thérapeutique maternelle. Il convient de réduire le plus possible les risques pour le fœtus tout en tenant compte des conséquences pour la mère et pour l'enfant à naître d'une éventuelle rechute liée à l'interruption du traitement thymorégulateur (1).

L'objectif de ce travail est de préciser, à travers une revue de la littérature, les éléments de choix du thymorégulateur chez une femme bipolaire qui envisage une grossesse ou qui est enceinte.

### THYMOREGULATEURS ET RISQUES TERATOGENES :

L'influence de la prise de médicaments sur l'enfant pendant la grossesse est différente selon que l'on est en période embryonnaire ou fœtale. Classiquement, le risque le plus élevé est le risque tératogène pendant le premier trimestre de la grossesse, période de l'organogénèse.

#### \* Sels de lithium :

Ils sont par leur activité, curative antimaniaque et préventive sur les récurrences maniaques et dépressives du trouble bipolaire, les thymorégulateurs de référence (1,2,3,4).

→ période embryonnaire- organogénèse :

\*Différents auteurs ont rapporté un pourcentage

significativement élevé de malformations induites par les sels de lithium, plus spécifiquement, le risque de maladie d'Ebstein (malformation cardiaque) en cas de prise du lithium durant le premier trimestre de la grossesse (1,5,6,7).

Selon les résultats initiaux de ces études, ce risque a été évalué à 400 fois supérieures par rapport aux nouveaux nés de la population générale.

Aujourd'hui, il a été réévalué par d'autres auteurs et il est estimé à seulement 10 à 20 fois supérieur (1,8,9).

En effet, les anciens travaux rétrospectifs, souffraient d'un biais évident de surreprésentation des bébés lithium malformés, forcément plus systématiquement signalés que les bébés lithium sans anomalie (1,2,4).

→ période fœtale et néonatale :

Il semble que la prise du lithium pendant la période fœtale puisse avoir certains retentissements : Jacobson et al (1992), dans son travail, trouve une augmentation du poids de naissance chez les bébés lithium. Un effet « insuline- like » du lithium a été évoqué (10).

Dans la dernière conférence de consensus concernant « la gestion du trouble bipolaire durant la grossesse et le post partum » publiée dans le numéro d'Avril 2004 de l'American journal of psychiatry (7) ; le lithium a été élu le thymorégulateur le moins dangereux : « il n' y a aucune raison que cela ne se passe pas mieux ou moins bien que dans une grossesse ordinaire ». Les bébés lithium ont un poids normal, leur

développement neurologique est absolument identique à ceux de la population générale (4,9).

Par ailleurs, a été évoquée la possibilité d'accouchement prématuré chez les femmes traitées par lithium (10,11).

Pour les nouveaux nés de mères traitées par lithium pendant la grossesse, on a pu observer : quelques cas d'hypothyroïdie néonatale (12), rarement des goitres, des ictères ou des diabètes néphrogéniques (4,8,12).

#### \* **Carbamazépine :**

→ période embryonnaire- organogénèse :

En l'absence de données spécifiques relatives à la tératogénicité de la carbamazépine en tant que thymorégulateur, les références sont celles des neurologues (13,14).

Certains travaux ont montré une augmentation de la fréquence de malformations telles que la diminution du périmètre crânien ou un syndrome polymalformatif (1,11,14).

D'autres trouvent une augmentation du taux de spina bifida (multiplication par 13,7) chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant le premier trimestre de la grossesse (1,15).

→ période fœtale et néonatale :

un syndrome hémorragique néonatal est possible en relation avec les propriétés inductrices enzymatiques hépatiques ainsi qu'une modification du bilan phosphocalcique en relation avec l'induction du métabolisme de la vitamine D (16).

#### \* **Acide valproïque ou Dépakine :**

Diverses études ont noté que le risque malformatif associé au valproate de sodium est élevé (4,9).

Ce profil tératogène associe des atteintes morphologiques (fœtal valproate syndrom), des cardiopathies, une dysmorphie faciale caractéristique, des malformations réductionnelles des membres, des atteintes rénales, des spina bifida (1 à 5 % contre 0,03 % en population générale), des atteintes rénales et des troubles fonctionnels (baisse du quotient intellectuel). Outre les malformations, l'exposition fœtale au valproate expose aux retards de croissance intra utérins, aux hypoglycémies néonatales et à des coagulopathies (1,17).

Le risque de survenue de ces anomalies serait dose dépendant (4,10,13).

#### \* **Lamotrigine :**

Anticonvulsivant avéré et thymorégulateur prometteur, peu de données sont disponibles. Une étude prospective mise en place par le laboratoire a évalué l'effet d'une exposition au 1<sup>er</sup> trimestre à la lamotrigine en monothérapie chez 334 femmes et suggère que le taux de malformations n'est pas

supérieur à celui des grossesses sans médicaments (1,3).

#### \* **Olanzapine:**

Les données disponibles sont issues du suivi de patientes schizophrènes selon une étude récente (1). L'effet de l'exposition à l'olanzapine à partir du suivi prospectif de 96 femmes enceintes se décompose comme suit : 72 % des enfants nés d'une telle exposition étaient normaux, 12,5% d'avortements spontanés ont été relevés, 2 % des naissances ont été prématurées et 1 % de malformations majeures, sans précisions, ont été rapportées.

#### \* **L'électroconvulsivothérapie (ECT) :**

Le danger d'utilisation des ECT pendant la grossesse est l'anoxie du bébé pendant la crise. C'est pourquoi certains auteurs préconisent une hyperventilation de la patiente en précritique, et une intubation endotrachéale (18).

Le risque d'avortement ou de menace d'accouchement prématuré est faible.

La tératogénicité morphologique des ECT a été étudiée par Impastato et al, les auteurs ne mettent pas en évidence une différence significative entre les enfants de mère traitées par ECT et ceux du groupe témoin (18).

#### **CHOIX DU THYMOREGULATEUR ET MODALITES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DURANT LA GROSSESSE :**

Les propositions de prise en charge thérapeutique chez une femme bipolaire qui envisage d'avoir un enfant ou qui est enceinte, doivent inclure une information claire et précise auprès de la femme et, avec son accord, auprès de son conjoint, sur les possibilités thérapeutiques, les bénéfiques et les risques (1,19).

Certains auteurs (1,4,9) pensent que la meilleure voie pour contrôler les désordres bipolaires, dépend de nombreux facteurs. Le plus important est l'historique des épisodes précédents et les résultats dans le passé de l'arrêt de la prise du thymorégulateur.

Si l'histoire de la femme inclut relativement peu d'épisodes qui ont été séparés par de longues périodes de normalité, l'arrêt progressif du thymorégulateur peut précéder l'attente de la grossesse.

Si des arrêts précédents de la prise du thymorégulateur ont été suivis par une rapide rechute dans des épisodes dépressifs ou maniaques, l'arrêt du thymorégulateur avant de devenir enceinte n'a pas de sens.

En pratique le psychiatre peut se trouver devant deux situations différentes :

### 1- Grossesse programmée et traitement planifié :

Bien évidemment, le cas de figure le plus confortable demeure celui de la patiente qui envisage une grossesse.

Certains auteurs (1,9) pensent que la meilleure des solutions est de cesser le traitement par lithium, de façon progressive, pour éviter le risque d'effet rebond. Idéalement, la lithiothérapie devrait être suspendue pendant toute la grossesse. Un éventuel relais par carbamazépine, voire un traitement neuroleptique pour les patientes rechutant préférentiellement sur un mode maniaque peut être proposé, mais si possible, après le premier trimestre (1,8).

Dans ce cas le lithium sera repris à dose thérapeutique 24 h après l'accouchement.

\* D'autres auteurs (4,9) proposent :

- soit suspendre le traitement par lithium avant la grossesse et jusqu'au 50<sup>ème</sup> jour post-conceptionnel (fin de l'organogenèse cardiaque) avec comme inconvénient, la durée imprévisible entre l'arrêt du traitement et la conception, qui peut poser un problème thérapeutique. Au delà du 50<sup>ème</sup> jour post -conceptionnel, l'organogenèse cardiaque étant achevée, le lithium peut être réintroduit.

- soit relayer le lithium avant la grossesse et pendant les 50 premiers jours par un autre traitement d'efficacité acceptable (Dépakine ou Tégréto).

Ensuite le lithium sera repris lors du dernier trimestre de la grossesse.

\* pour la carbamazépine et le valproate, d'une façon générale, du fait du risque malformatif élevé, notamment par anomalies de fermeture du tube neural et ce même avec une supplémentation en acide folique ( 5 mg /j deux mois avant et un mois après la conception), l'enjeu thérapeutique ne peut qu'exceptionnellement justifier leur maintien lors du premier trimestre de gestation et surtout pas lors du premier mois, période de formation du tube neural (1).

\* Dans tous les cas plusieurs précautions sont à prendre :

- à l'instauration du traitement thymorégulateur , un examen clinique complet doit être effectué avec prise de la pression artérielle, pesée, électrocardiogramme ( ECG ), voire électroencéphalogramme en cas d'antécédents neurologiques afin d'éliminer une contre indication, ainsi qu'un bilan biologique ( hépatique, thyroïdien et d'hémostase), selon le type de thymorégulateur choisi.

- surveillance plus rapprochée des lithiémies.

- il est recommandé généralement de fractionner les doses pour éviter les pics plasmatiques et de rester dans des taux plasmatiques bas (0,5 à 0,6 meq/l) (1,10).

- chez la mère, la fin de grossesse est une période de risque de déséquilibre du traitement avec augmentation de l'élimination rénale du lithium, si bien que l'on peut être amené à augmenter la posologie. Cependant, il est souhaitable pour l'enfant, d'arrêter ou de diminuer le lithium dans la semaine précédant l'accouchement (1,4).

-il est aussi nécessaire de prévoir l'accueil du nouveau né par le pédiatre de maternité. Les éléments de surveillance chez le nouveau né sont : le rythme cardiaque, ECG, lithiémie, examen neurologique et bilan thyroïdien (5).

### 2- Grossesse non programmée et traitement non planifié :

a) Grossesse sous lithium :

\* lorsque la conception a eu lieu sous lithium, certains auteurs recommandent d'interrompre le traitement (9,10,19).

Cependant cette attitude est moins impérative lorsque la patiente consulte après le premier trimestre, alors que la période de l'organogenèse est dépassée.

Le dogme qui édicte l'interruption de la lithiothérapie doit être révisé (1,2,4,6,10).

La question est d'autant plus importante que les autres thymorégulateurs avérés, la carbamazépine et le valproate de sodium, n'offrent pas une alternative satisfaisante en terme de tératogénicité (1,4).

Ce risque tératogène devra être mis en balance avec celui d'une rechute thymique lors de la grossesse et de ses conséquences pour la mère voire pour l'enfant (ingestion médicamenteuse volontaire lors d'une rechute dépressive, conduite à risque lors d'un épisode maniaque) (20,21).

Selon une étude récente (1), trois conditions paraissent minimales pour envisager la possibilité de maintenir le lithium pour une grossesse : la patiente a un trouble bipolaire sévère (avec de nombreux épisodes sévères et rapprochés), la patiente a bien répondu au lithium (une normothymie depuis 18 mois), la patiente est informée et dispose pour réfléchir aux enjeux de la décision de suffisamment de temps.

Si ces conditions sont remplies, ce sera alors la patiente et au mieux le couple qui aura la décision ultime (1,2,4).

Si un maintien de la lithiothérapie est décidé, une surveillance anténatale stricte est nécessaire par des échographies devant être réalisées par des

praticiens expérimentés dans le diagnostic des malformations cardiaques (2).

Un bilan échographique entre la 16<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> semaine de grossesse (10,19) est recommandé pour dépister une possible anomalie cardiaque et plus spécialement une maladie d'Ebstein.

b) Grossesse sous Dépakine ou Tégrétol :

\* Lorsque la conception a eu lieu sous Dépakine ou Tégrétol : certains auteurs recommandent de « ne pas interrompre un traitement efficace, mais d'assurer le dépistage d'une anomalie éventuelle de fermeture du tube neural » (9).

Pour la prévention de ce type d'anomalie, un apport d'acide folique 5 mg/j, deux mois avant et un mois après la conception est proposée (19,21).

Cependant, un diagnostic d'anomalie de fermeture du tube neural doit être pratiqué. Il repose sur une surveillance échographique du tube neural dès la 12<sup>ème</sup> – 13<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

Il faut attendre jusqu'à la 22<sup>ème</sup> semaine pour visualiser des lésions minimales (9).

\* Par précaution, la grossesse sous Dépakine nous amène à demander certains examens :

- chez la mère: une numération plaquettaire, un taux de fibrinogène et un temps de coagulation avant l'accouchement.

- chez le nouveau né à la naissance : faire les mêmes examens, même si ceux de la mère sont normaux et éviter dans la mesure du possible un accouchement traumatique (9).

\* Pour la grossesse sous Tégrétol, un apport chez la mère de vitamine K (1,20 mg/j) par voie orale au cours du dernier mois est efficace pour le nouveau né. (éviter ainsi le syndrome hémorragique) (23) ; ainsi qu'un apport de vitamine D2 (1000 à 1500 UI/j) dans les trois derniers mois de la grossesse.

A l'accueil du nouveau né, un examen neurologique, dosage du médicament et un bilan d'hémostase s'avèrent nécessaires.

c) L'électroconvulsivothérapie :

Son indication de première intention durant la grossesse est généralement une indication d'urgence, de part la mise en jeu du risque vital, soit dans des situations où l'utilisation de médicaments est hasardeuse. Schématiquement il s'agit de tableaux d'agitation (maniaque par exemple).

L'inefficacité des thérapeutiques médicamenteuses est également une indication de seconde intention des ECT (18).

En résumé, une grossesse non prévue chez une patiente bipolaire, rend difficile l'établissement de recommandations généralisables à tous les cas. Cependant, on peut se fonder sur certains critères :

le degré de stabilisation de l'humeur qui a été obtenu grâce au thymorégulateur, le produit thymorégulateur utilisé, le terme de la grossesse au moment où elle est détectée et les choix de la patiente informée (1).

#### **THYMOREGULATEURS ET ALLAITE -MENT**

- Les publications d'effets indésirables sévères chez des nourrissons, liés à la présence d'un médicament dans le lait maternel sont très rares (24).

En dépit de la rareté des effets indésirables rapportés, de nombreuses mères qui allaitent et doivent prendre des médicaments, s'entendent dire qu'elles doivent arrêter d'allaiter (24).

- En ce qui concerne les thymorégulateurs, l'arrêt de l'allaitement est légitime puisqu'ils se retrouvent dans le lait maternel à un taux élevé (10,19), qui peut être toxique pour le nouveau né dont on sait que les possibilités d'élimination rénale sont faibles.

-L'allaitement chez les mères traitées par la carbamazépine est possible (4) mais des cas de troubles hépatiques chez le bébé ont été décrits (1). Il est donc nécessaire de surveiller chez le bébé le taux sanguin de carbamazépine et les enzymes hépatiques et d'arrêter l'allaitement en cas d'anomalie (1).

- Pour les mères traitées par l'acide valproïque, l'allaitement est peu conseillé en raison d'informations insuffisantes, bien que son passage dans le lait maternel soit faible (1).

- Les sels de lithium passent dans le lait maternel, dans une proportion d'une moitié à un tiers. La position de l'American Academy of Pediatrics Committee on Drugs est de contre indiquer l'allaitement sous lithium (1,25).

- Dans le cas où des mères sous lithium désirent absolument allaiter, la méthode n'est pas sans risque pour l'enfant et complexe à réaliser par l'intrication de prise de biberons, en réservant la tétée, lors du moment de la lithiémie basse. Méthode qui oblige à maintenir la lactation, et à demander à la femme de tirer son lait et de le jeter (19).

Pour le bébé, il est nécessaire de faire des dosages de lithiémie.

-D'après une étude portant sur 7 cas , la quantité d'olanzapine qui est absorbée par l'enfant via le lait maternel correspondrait à 1 % de la dose reçue par la mère, soit nettement moins que la limite classique des 10 % pour laquelle on s'alarme (26). Cependant, des troubles tels que sédation, ictère, cardiomégalie, tremblements, succion insuffisante, protrusion de la langue, rash cutané et diarrhée ont

été décrits chez des enfants allaités par des mères sous olanzapine (17). Le lien de causalité entre ces troubles et l'olanzapine n'est pas clair. Quoi qu'il en soit, devant le manque de données, l'allaitement sous ce médicament est déconseillé.

- Trois cas d'allaitement sous lamotrigine ont été rapportés en 2000 sans que des effets secondaires aient été observés (27). Mais on ne peut qu'être prudent et contre indiquer l'allaitement sous lamotrigine compte tenu du risque de toxidermies sévères, syndromes de Lyell ou de Stevens Johnson, encouru avec ce produit.

## CONCLUSION

Une grossesse sous thymorégulateur(s) est possible, chez une patiente bipolaire.

Le psychiatre peut se trouver devant deux situations différentes :

- Une patiente qui envisage une grossesse : la synthèse des travaux est en faveur de la suspension de la lithiothérapie pendant toute la grossesse avec possibilité de relais par Carbamazépine, voire un traitement neuroleptique après le premier trimestre.

- Si la patiente est déjà enceinte, sous thymorégulateur : on maintient le traitement avec surveillance échographique pour détecter une éventuelle malformation.

Lorsque cette conception a eu lieu sous Dèpakine ou Tégrétole : on recommande d'assurer certaines précautions : apport d'acide folique 5 mg/j deux mois avant et un mois après la conception, apport vitaminique à la mère (vit K dans le dernier mois et vit D2 dans les trois derniers mois de la grossesse en cas de traitement par Tégrétole) et surveillances échographiques et biologiques rapprochées.

-Les indications d'ECT en première intention durant la grossesse sont généralement des indications d'urgence ; en deuxième intention devant l'inefficacité des thérapeutiques médicamenteuses.

L'allaitement est contre indiqué sous lithium mais possible sous carbamazépine et sous valproate.

## REFERENCES

- 1- Even C, Dorocant E.S, Thuile J, Kalck-Stern M, Guelfi J.D. grossesse, allaitement et thymorégulateurs: éléments de décision et règles pour la pratique. *L'encéphale*, 2006 ; 32 : 224-30.
- 2- Dardennes R , Even C . Actualités des traitements thymorégulateurs, *Presse Médicale* 1998 ;27 :2157-63.
- 3- R.Hamish Mc Allister, I Nicol Ferrier. Pharmacological management of bipolar affective disorder. *Clinical Psychopharmacology* . p 195-198. Elsevier 2006.
- 4- Sheila Ward, Katherine L Wisner. Collaborative Management of women with bipolar disorder during pregnancy and post partum. *Journal of Midwifery and women's health*. P 3-13 vol 52, n° 1.Elsevier 2007
- 5- Ananth J, Lithium during pregnancy and lactation. *Lithium* 1993; 4:231-7.
- 6- Gay C, Olié JP, Lithium et alternatives à la lithiothérapie. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie*, 37-860-D-10, 1999,10p.
- 7- Sachs GS, Cohen LS. Update on pharmacologic treatment of mood disorders : Bipolar disorder and management through pregnancy and post partum. *Psychiat Clin N Amer* 1995;2,21-75.
- 8- Darves B, Gaillard P, Degiovanni A. Médicaments du système nerveux central et bébé. *Encycl Méd Chir,Psychiatrie*, 37-660-A-10, 2001,7p.
- 9- Elefant E, Bavoux F, Vauzelle C, Cournot MP et al. Psychotropes et grossesse (deuxième table ronde) : *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000 ; 29:43-51.
- 10- Anne Laure Sutter.Trouble bipolaire, grossesse et post partum. In les troubles bipolaires de l'humeur. *Masson* 1995.
- 11- Bavoux F, Bodiou C, Elefant E. Médicaments du système nerveux central et bébé. *Neuropsychiatr Enf* 1991 ;39 : 457-68.
- 12- Krause S, Ebbesen F, Lange AP. Polyhydramnios with maternal lithium treatment. *Obstet Gynecol* 1990; 75:504.
- 13- Isabelle Simard , B Pharm., Msc. Epilepsies: principe de base et nouveautés. *Quebec Pharmacie* vol 52 n° 3. 2005
- 14- Pack AM, Morrel MJ. Treatment of women with epilepsy. *Semin Neurol* 2002; 22(3): 289-97.
- 15- Van Der Pol M.C, Adders A, Huisjes H.J, Touwen B.C. Antiepileptic medication in pregnancy. *American Journal of Obstetric and gynaecology* 164,121-128, 1991.
- 16- Shou M. What happened later to the lithium babies? A follow up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54:193-7.
- 17- Ernst CL, Golderg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 4): 42-55.
- 18- Impastato D.J, Gabriel A.R, Lardado H.H. Electric and insulin chock therapy during pregnancy. *Diseases of nervous system*, 1996; 25, 524-546.
- 19- Florian F. Depression, bipolarité et grossesse. In la dépression au féminin. Editions John Libbey Eurotext, 2003, Paris.
- 20- Baker J, Outcomes of lithium discontinuation. A meta analysis. *Lithium* 1994 ; 5: 187-92
- 21- Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 1062-8.
- 22- Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic effects of antiepileptic drugs : implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35(4);S19- S28.
- 23- Cornelissen M, Steegers- Theunissen R, Kollée L, Eskes T, Motohara K, Monners L. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsivant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993;163: 884-8
- 24- Gremmo G, Dobrzynski M, Collet M. Allaitement maternel et médicaments . *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; 32 :466-475.
- 25-American Academy of pediatrics Committee on drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93: 137-50.
- 26- Gardinier SJ, Kristensen JH, Begg EJ et all. Transfer of olanzapine into breast milk calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1428-31.
- 27- Chaudron LH, Jefferson JW. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000;61:79-90.