

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Stabilisateurs de l'humeur dans la prise en charge de la bipolarité durant la grossesse
Quelles recommandations suivre ?

Simon, Camille

Award date:
2022

Awarding institution:
Université de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Stabilisateurs de l'humeur dans la prise en charge de la bipolarité durant la grossesse

Quelles recommandations suivre ?

Auteur : Camille SIMON

Promotrice : Béryll KOENER

Année académique 2021-2022

Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Attestation de non-plagiat

Je déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire intitulé : *Stabilisateurs de l'humeur dans la prise en charge de la bipolarité durant la grossesse - Quelles recommandations suivre ?*

Je suis consciente que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Ath, le 30 janvier 2022.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S. M. A.', written over a horizontal line.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes m'ayant aidée dans la rédaction de mon mémoire.

Je remercie tout particulièrement ma promotrice, Madame Béryl Koener, pour sa disponibilité et pour ses précieux conseils qui ont permis d'alimenter ma réflexion et de me guider pour la réalisation de ce travail.

J'aimerais également exprimer ma gratitude à l'ensemble du corps professoral de l'UNamur et de l'UCLouvain qui a assuré ma formation.

Enfin, je remercie mes parents de m'avoir accordé du temps afin de relire et de corriger ce mémoire ainsi que pour leur soutien et leurs encouragements.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

1. Introduction	1
1.1 La bipolarité	1
1.2 Physiopathologie de la bipolarité	3
1.3 Bipolarité en cas de grossesse	3
1.4 Le post-partum, une période critique	4
1.5 Allaitement	4
2. Prise de médicaments durant la grossesse	5
2.1 Tératogénicité.....	5
2.2 Balance bénéfices-risques	6
2.3 Pharmacocinétique chez la femme enceinte.....	7
3. Traitements pharmacologiques de la bipolarité durant la grossesse	8
3.1 Traitements du trouble bipolaire	8
3.1.1 Généralités	8
3.1.1 Accès aigus	9
3.1.2 Symptômes résiduels et cognitifs.....	10
3.2 Intérêts d'un traitement durant la grossesse	10
3.3 Planification d'une pharmacothérapie lors de la grossesse	11
3.4 Les thymorégulateurs	12
3.4.1 Le lithium.....	14
3.4.2 Les antiépileptiques	20
3.5 Les antipsychotiques	33
3.6 Les antidépresseurs et benzodiazépines	37
4. Discussion	38
5. Conclusion	43
6. Approche méthodologique	44
7. Bibliographie	45
8. Annexes	50

LISTE DES ABREVIATIONS

AC = Adénylate cyclase	P-gP = Glycoprotéine P
AF = Acide folique	PKC = Protéine kinase C
AFMPS = Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé	QI = Quotient intellectuel
AMPc = Adénosine monophosphate cyclique	Rc = Récepteur(s)
Bcl-2 = B-Cell lymphoma 2	SEP = Symptômes extrapyramidaux
BDNF = Facteur neurotrophique dérivé du cerveau	SMIT = Transporteur sodium-myoinositol
C _{max} = Concentration maximale	SNC = Système nerveux central
CRAT = Centre de Référence des Agents Tératogènes	SSJ = Syndrome de Stevens-Johnson
CYP = Cytochrome P450	T _{1/2} = Temps de demi-vie
DA = Dopaminergique(s)	TB = Trouble(s) bipolaire(s)
GABA = Acide gamma-aminobutyrique	T _{max} = Temps maximal
GSK-3 = Glycogène synthase kinase 3	UGT = Uridine diphosphate-glucuronyltransférase
ImPase = Inositol monophosphatase	Vd = Volume de distribution
IPPase = Inositol polyphosphate 1-phosphatase	
MARCKS = Substrat « myristoylated alanine-rich C kinase »	
NET = Nécrolyse épidermique toxique	

1. INTRODUCTION

1.1 La bipolarité

La bipolarité est une maladie mentale chronique qualifiée de trouble maniaco-dépressif. Elle peut être apparentée à la schizophrénie ainsi qu'aux troubles dépressifs au vu des liens étroits qu'ont ces 3 pathologies d'un point de vue symptômes, antécédents familiaux et vulnérabilité génétique (American Psychiatric Association, 2015). La bipolarité se déclare à un jeune âge. Des études ont démontré que les premières manifestations cliniques surviennent avant l'âge de 25 ans chez 70 % des patients (McIntyre et al., 2020). Le suicide est relativement fréquent chez les patients bipolaires (20 à 30 fois plus de risque de décès par suicide par rapport à la population générale) (McIntyre et al., 2020).

Le patient atteint de bipolarité alterne entre la dépression et la manie. Dans certains cas, les épisodes dont le patient souffre sont mixtes, ce qui signifie que la dépression et la manie surviennent en même temps (Stahl, 2002). Le diagnostic différentiel de cet état mixte est relativement complexe (Bourgeois, 2014).

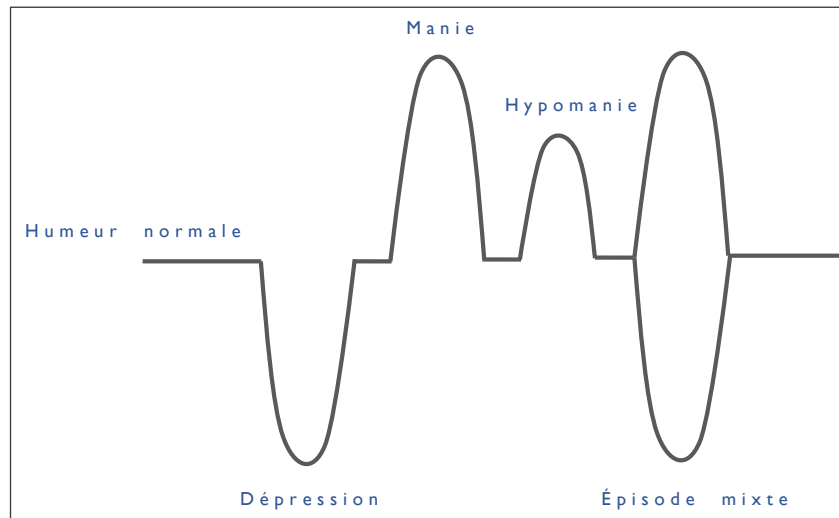
La dépression est caractérisée par une humeur triste, par une sensation de vide ou d'irritabilité. Elle engendre des modifications somatiques et cognitives qui entravent le fonctionnement normal d'un individu. En cas de bipolarité, l'on parle d'épisode dépressif caractérisé. Théoriquement, cet épisode dure 2 semaines au minimum et engendre différents types de symptômes tels qu'une humeur dépressive ou de l'anhédonie (perte de plaisir, d'intérêt) (American Psychiatric Association, 2015).

A l'opposé, la manie est une période d'au moins 1 semaine dans laquelle l'humeur est perturbée, l'individu déborde d'énergie, ne dort presque plus et fait des dépenses inconsidérées. Il se peut que ce dernier soit extrêmement irritable (American Psychiatric Association, 2015). Pouvant être provoqué par le stress ou par des événements de la vie, l'épisode maniaque s'installe assez vite et brutalement (Bourgeois, 2014).

Il est possible que le patient bipolaire souffre d'hypomanie. C'est une forme de manie qui est moins intense (Stahl, 2002). Cet épisode dure au moins 4 jours consécutifs et les symptômes survenant sont similaires à ceux d'un épisode maniaque (plus grande estime de soi, diminution du besoin de sommeil, fuite des idées, ...) (American Psychiatric Association, 2015).

La [Figure 1](#) ci-après modélise les différents types d'épisodes pouvant survenir chez les patients bipolaires.

Figure 1 : Représentation schématique des épisodes bipolaires adaptée du livre *Psychopharmacologie essentielle*, page 145
Stahl, S. M. (2002). *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. p.145. Flammarion Médecine.



Les épisodes maniaques ou dépressifs, hypomaniaques ou mixtes sont appelés cycles rapides lorsqu'ils surviennent au moins 4 fois en 12 mois (Stahl, 2002).

Il existe deux types de bipolarité : le trouble bipolaire (TB) de type I et le TB de type II. La bipolarité de type I est un syndrome caractérisé par des épisodes maniaques et dépressifs (les deux n'étant pas toujours associés (American Psychiatric Association, 2015)). Celle de type II est définie par de l'hypomanie et des épisodes dépressifs intenses (McIntyre et al., 2020).

Un traitement sur le long cours a toute son importance pour la prise en charge de la bipolarité. En absence de traitement ou si le patient n'est pas traité de façon optimale, le TB peut progresser et engendrer des variations de l'humeur qui seraient plus intenses, plus fréquentes et plus réfractaires à la thérapeutique au cours du temps (Stahl, 2002).

Mettre en place un traitement stabilisateur adapté permet d'éviter les rechutes, qu'elles soient dépressives ou maniaques, et par conséquent les admissions à l'hôpital. Les thymorégulateurs, également nommés stabilisateurs de l'humeur, diminuent l'intensité des pics d'oscillation et de cette manière, évitent une amplitude d'oscillations aiguës entre les pics dépressifs et maniaques. De plus, ces médicaments préviennent l'apparition des symptômes d'ordre psychotique (tels que les hallucinations, les propos délirants), rentrant dans le cadre de décompensations psychotiques, plus fréquentes dans les phases maniaques, mais pouvant également rentrer dans le cadre d'états mixtes. D'ailleurs, anciennement, le trouble était appelé « psychose maniaco-dépressive », avant de voir son appellation modifiée dans les dernières versions du « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders » (DSM), ouvrage de référence en termes de troubles mentaux.

En cas de TB, l'équipe soignante peut administrer des thymorégulateurs associés ou non à des antidépresseurs, des antipsychotiques et/ou éventuellement des benzodiazépines. En fonction du type d'épisode dont souffre le patient, l'un ou l'autre traitement sera davantage approprié.

1.2 Physiopathologie de la bipolarité

La physiopathologie des TB fait encore débat mais une étude publiée en 2020 a relevé l'implication de processus tels des altérations de la plasticité neuronale-gliale, de la transmission monoaminergique et plus précisément, une activation excessive de la signalisation dopaminergique (DA), des perturbations de l'homéostasie de l'inflammation, du métabolisme cellulaire et de l'activité mitochondriale (McIntyre et al., 2020). Etant donné l'implication largement connue de la dopamine dans les troubles psychotiques, notamment dans la schizophrénie, par déduction, il est logique que cette catécholamine soit également impliquée dans la psychose maniaco-dépressive.

Actuellement, toutes les voies pathologiques responsables du TB ne sont pas connues, ce qui implique qu'expliquer de façon claire et précise la physiopathologie n'est pas possible.

1.3 Bipolarité en cas de grossesse

Une patiente bipolaire a plus de risques de décompenser lors de la période de reproduction, que ce soit lors du cycle menstruel, de la (pré-)ménopause ou après l'accouchement. Au contraire, il semblerait que la grossesse n'améliorerait ou n'aggraverait pas la pathologie (Parial, 2015).

Il n'est pas évident de déterminer précisément les effets de la grossesse sur le développement du TB car il y a beaucoup de controverses (Sharma & Pope, 2012). De plus, il est difficile de s'accorder sur la définition de « rechute » car les significations sont variables d'un article à l'autre. Cela pourrait donc expliquer les incohérences qui ne permettent pas de déterminer avec précision les conséquences de la grossesse sur la bipolarité (Taylor et al., 2018). Quoi qu'il en soit, que ce soit le pharmacien ou le psychiatre, ces derniers doivent être en alerte face à une patiente enceinte et connue pour ses TB. Les professionnels de la santé doivent garder en tête que la patiente pourrait être perturbée par plusieurs facteurs associés à sa grossesse (stress, changements hormonaux, ...) et doivent la suivre sur le long-terme de façon plus scrupuleuse.

Lorsqu'une patiente reçoit le diagnostic de TB, elle risquerait d'avoir plus de complications durant sa grossesse (hypertension gestationnelle, hémorragies, césarienne, travail prématuré) (Wisner et al., 2019), ces complications étant très certainement en lien avec le statut

psychiatrique de la patiente générant une négligence de soi (peu de régularité alimentaire ou dans les consultations par exemples) et son traitement.

1.4 Le post-partum, une période critique

S'il y a bien une période à risque de rechute du TB, c'est celle du post-partum. Après un accouchement, la mère est confrontée à de nombreux changements, que ce soit au niveau biologique, social ou psychologique (Jones et al., 2014). Il n'est pas toujours aisé de s'occuper d'un nouveau-né ; cela peut engendrer beaucoup de fatigue et le manque de sommeil peut être à l'origine d'une rechute. Pour certaines patientes, la transition entre « l'avant et l'après grossesse » peut se révéler être très complexe, d'autant plus lorsqu'elles ont des antécédents de maladies mentales. La rechute peut se caractériser par un accès maniaque, un épisode de dépression profonde ou par un épisode mixte. Elle survient généralement dans les 2 semaines post-accouchement et est assez soudaine, brusque (Jones et al., 2014).

Tout comme lors de la grossesse, il est nécessaire d'estimer le risque pour une patiente bipolaire de rechuter. Dans le cas du post-partum, cette estimation du risque permet de faire des choix quant aux médicaments administrés, tout en prenant en compte l'éventuel allaitement du nouveau-né (Wesseloo et al., 2016).

Déclencher des troubles psychiatriques durant le post-partum a des conséquences variables mais non-négligeables. Cela peut provoquer de la détresse, altérer le bien-être de la mère, de l'enfant et de l'entourage, rompre le lien qui se forme entre la mère et l'enfant. Dans les situations les plus graves, des cas d'infanticides peuvent être rapportés (Jones et al., 2014).

1.5 Allaitement

Suite à l'accouchement, la question de l'allaitement se pose. Généralement, le traitement administré en cas de TB est similaire en post-partum à celui administré lors des 9 mois de grossesse. Certains médicaments sont capables de passer dans le lait maternel et donc sont possiblement ingérés par l'enfant. Cela signifie donc qu'il est à nouveau nécessaire d'adapter la médication, en fonction de la nature de la molécule médicamenteuse.

En *Annexe 1*, se trouve un tableau récapitulatif (Tableau 1) sur les traitements pouvant être administrés ou non en période d'allaitement. Ces derniers seront amplement évoqués et discutés plus loin dans ce travail.

2. PRISE DE MEDICAMENTS DURANT LA GROSSESSE

Il règne une certaine inquiétude quant à l'administration de médicaments au cours de la grossesse. Cette inquiétude est à la fois partagée par les femmes enceintes et par les professionnels de la santé (*Médicaments et grossesse*, 2019). Il existe peu de données quant à l'efficacité ou la sécurité de la prise de médicaments (Ferreira et al., 2013) étant donné que les femmes enceintes sont très peu représentées dans les études cliniques. La grossesse est très souvent un critère d'exclusion. La plupart des données disponibles sont obtenues après la commercialisation des médicaments.

C'est pourquoi, il convient d'adapter la prise en charge des pathologies lors de la grossesse. La prudence est le mot d'ordre durant cette période de 9 mois.

Malgré tout, la consommation de médicaments est relativement fréquente pendant les 9 mois de grossesse. Il est donc primordial de toujours évaluer la balance bénéfices-risques des molécules actives que l'on envisage d'administrer aux femmes enceintes.

2.1 Tératogénicité

La tératogénicité est la capacité de substances à provoquer des malformations congénitales par modification du développement de l'embryon ou du fœtus (Ferreira et al., 2013) (*Les médicaments dangereux durant la grossesse*, 2021). Parmi ces substances, des produits chimiques, des agents infectieux ou encore des médicaments sont susceptibles d'être tératogènes. Les propriétés physico-chimiques des agents tératogènes déterminent leur capacité à accéder aux tissus en cours de développement et donc à traverser la barrière placentaire (Ferreira et al., 2013).

Le pouvoir tératogène d'un médicament va dépendre de plusieurs facteurs : de la dose, de la voie d'administration, de la durée d'exposition mais également, du stade de la grossesse. Les anomalies atteignant l'enfant peuvent être majeures ou mineures. Il est à noter que le taux de malformations congénitales majeures dans la population est compris entre 2 et 3 % et que moins de 1 % des anomalies sont causées par les médicaments. Ces derniers sont donc peu responsables de tératogénicité mais ils constituent une source possiblement évitable d'anomalies majeures (Ferreira et al., 2013).

Comme cité précédemment, l'exposition in utero à un agent tératogène aura des répercussions variables en fonction du stade de développement du futur enfant à naître. Les conséquences d'une exposition lors de l'embryogenèse ou lors de la foetogenèse ne seront pas identiques. La

période de la grossesse ayant la plus grande susceptibilité aux malformations majeures est le 1^{er} trimestre (Ferreira et al., 2013).

La réponse tératogène est intimement liée à la dose à laquelle l’embryon ou le fœtus est exposé. Plus celle-ci est élevée, plus le risque de tératogénicité le sera également. Un médicament peut devenir tératogène à partir d’une certaine dose d’exposition (Ferreira et al., 2013).

Il existe peu de données de tératogénicité. Ces dernières proviennent principalement des études animales car bon nombre de médicaments étant tératogènes chez les Hommes le sont également chez les animaux. Des études rétrospectives ont également été menées chez les enfants ayant des malformations, permettant ainsi d’établir le lien avec l’exposition à certains traitements administrés lors de la grossesse.

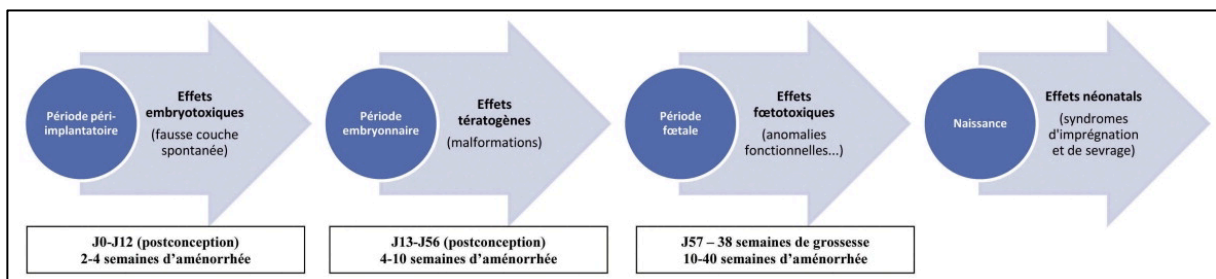
2.2 Balance bénéfices-risques

L’évaluation de la balance bénéfices-risques garantit la santé du duo mère-enfant. Cette étape essentielle permet au corps médical de prendre des décisions réfléchies quant à l’administration de médicaments aux femmes enceintes. Pour prendre correctement tous les risques en considération, il faut toujours garder en tête que les médicaments peuvent avoir un effet sur la future maman, sur le fœtus mais également sur la grossesse (Ferreira et al., 2013). Les professionnels de la santé doivent s’assurer que les bénéfices apportés par tel ou tel traitement l’emportent sur les risques encourus (Ferreira et al., 2013).

Les risques associés à la prise de médicaments durant la grossesse sont variables en fonction du stade de la gestation, comme représenté sur la [Figure 2](#) ci-dessous. Pour estimer l’innocuité des médicaments, il est indispensable de connaître l’âge gestationnel.

Figure 2 : Conséquences potentielles de l'administration de médicaments en fonction de la période gestationnelle

Bellet, F., Joannet, B., Marsille, F., Mounier, G., Guy, C., & Beyens, M.-N. (2013). Médicaments et grossesse : Ce que doit savoir le pharmacien d'officine. Actualités Pharmaceutiques, 52(529), 18-25.



La grossesse dure en général 40 semaines. Durant les deux premières semaines, la connexion entre la mère et l’embryon n’est pas encore établie. Un effet tératogène n’est pas à craindre lors

de cette période qualifiée de « tout ou rien » étant donné que les échanges materno-fœtaux sont quasi inexistant. La loi du « tout ou rien » signifie mort embryonnaire, c'est-à-dire possibilité d'avortement spontané ou absence d'effet (Bellet et al., 2013).

Après l'implantation, l'embryogenèse débute, ce qui permet la formation des organes selon un calendrier relativement précis. La période embryonnaire est associée à un risque tératogène maximal. Si l'embryon est exposé à un agent tératogène, cela peut entraîner une malformation morphologique majeure (Bellet et al., 2013).

Les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres correspondent à la foetogenèse, autrement dit, la période de développement fonctionnel des organes formés précédemment. Une exposition médicamenteuse peut, dans ce cas, provoquer des malformations mineures, des anomalies fonctionnelles ou des défauts de maturation d'organes (Bellet et al., 2013).

Les traitements médicamenteux administrés à la future maman jusqu'à l'accouchement peuvent avoir un impact sur la santé du bébé à naître. Ce dernier pourrait être exposé à un traitement pendant une certaine période suivant sa naissance, la durée de cette période étant dépendante de sa capacité d'élimination de la molécule active. En outre, il pourrait subir des manifestations de sevrage suite à l'arrêt brutal de l'exposition à des substances actives induisant de la dépendance (Bellet et al., 2013).

En conséquence, il est fondamental de déterminer l'âge gestationnel auquel l'embryon ou le fœtus aura été exposé à des médicaments pour détecter des éventuelles anomalies de développement. Il ne faut cependant pas oublier de considérer la pathologie de la mère. Arrêter brusquement un traitement par crainte de potentiels effets délétères chez l'enfant peut provoquer une décompensation de la pathologie, comme cela pourrait être le cas du diabète, de l'épilepsie ou du TB. Notons que les conséquences de la recrudescence d'une pathologie pourraient être graves : stress intense du fœtus, inadéquation maternelle à l'égard de la grossesse, tentative de suicide, ... Finalement, un autre critère primordial est la prise en compte de l'efficacité et des effets indésirables du traitement d'intérêt (Bénevent & Lacroix, 2019).

2.3 Pharmacocinétique chez la femme enceinte

Plusieurs modifications physiologiques, survenant lors de la grossesse, influencent la pharmacocinétique des médicaments. Le Tableau 2 (Ferreira et al., 2013), en *Annexe 2*, résume les principaux changements pharmacocinétiques qui découlent de ces modifications physiologiques. Brièvement, les changements physiologiques sont les suivants : augmentation

du volume corporel en eau et du volume circulant, augmentation de la masse corporelle grasseuse, augmentation du débit cardiaque ainsi que du taux de filtration glomérulaire (Parial, 2015). L'indice de masse corporelle (IMC) augmente au cours des 9 mois de grossesse étant donné que la patiente prend du poids. Il faut donc être vigilant avec la prise de certains antipsychotiques (l'olanzapine par exemple) pouvant être administrés en cas de bipolarité car ils pourraient majorer cette prise de poids.

Quelques exemples de médicaments potentiellement impactés par les changements cités ci-dessus sont repris dans le Tableau 2, dont le lithium et l'acide valproïque, deux stabilisateurs de l'humeur indiqués dans le traitement de la bipolarité.

Les modifications physiologiques impactant la pharmacocinétique des médicaments durant la grossesse peuvent persister pendant quelques temps après l'accouchement. Il existe très peu de données concernant ces impacts durant la période du post-partum (Ferreira et al., 2013).

3. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA BIPOLARITE DURANT LA GROSSESSE

3.1 Traitements du TB

3.1.1 Généralités

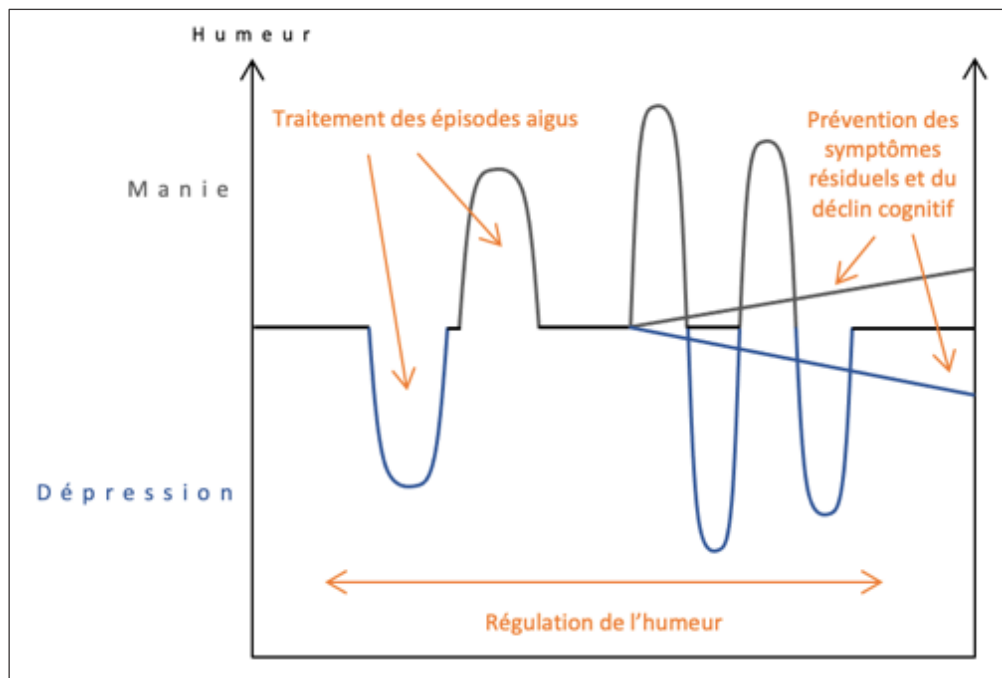
Le TB est une pathologie n'étant pas curative. Cependant, l'administration de traitements, tels des thymorégulateurs, des antipsychotiques, des antidépresseurs, ... permet de stabiliser la maladie afin d'éviter des exacerbations (Epstein et al., 2015).

L'objectif principal de la pharmacothérapie est d'accéder à un état sans symptômes, appelé euthymique, c'est-à-dire un état d'humeur stable dans lequel il y a le moins possible de manie, de dépression et d'hypomanie.

La régulation de l'humeur est représentée sur la [Figure 3](#) ci-après. Une fois que l'état euthymique sera atteint, il faut pouvoir le maintenir, d'autant plus que les rechutes du TB sont fréquentes (Epstein et al., 2015). Le traitement des accès aigus (mélancoliques ou maniaques) est certes, primordial mais la prise en charge sur le long terme a également toute son importance afin de pouvoir minimiser les récurrences d'épisodes aigus et de prévenir la survenue de symptômes résiduels et d'un déclin cognitif (Bordet et al., 2019).

Figure 3 : Modélisation de la prise en charge de la bipolarité adaptée du livre *Neuropsychopharmacologie*, page 201

Bordet, R., Carton, L., Deguil, J., & Dondaine, T. (2019). *Neuropsychopharmacologie*.



La prise en charge de la bipolarité est à la fois médicamenteuse et psychologique. La psychothérapie est surtout utilisée en dehors des accès maniaques car dans ces situations-là, le but est de protéger le/la patient(e) et son entourage (Cole & Eric, 2010).

3.1.1 Accès aigus

Le lithium, un élément minéral naturel et l'acide valproïque, un antiépileptique, sont les traitements de premier choix lors d'un accès maniaque. Comme l'effet du lithium est lent à se manifester, il peut être associé à un antipsychotique. Le clinicien optera surtout pour un antipsychotique lorsque l'épisode maniaque s'accompagne d'une hyperactivité motrice et de symptômes de psychose. Le trouble moteur provoqué par ces médicaments est, dans ce contexte, bénéfique (*Médicaments des troubles bipolaires*, s. d.). La majoration de la transmission DA est un des mécanismes le mieux connu et identifié dans la survenue des épisodes maniaques. Cela justifie donc l'utilisation d'antipsychotiques qui bloquent le récepteur (Rc) D2.

Dans le cas d'un épisode aigu de dépression, l'administration d'antidépresseur est envisagée malgré le fait qu'ils aient été principalement utilisés dans les troubles unipolaires. Lorsque le diagnostic de bipolarité est posé, l'antidépresseur n'est pas utilisé en première intention et obligatoirement en association avec un thymorégulateur. Une monothérapie par des antidépresseurs pourrait conduire à un virage maniaque. Dans le cas où l'association

antidépresseur-régulateur de l'humeur n'est pas proposée au patient, l'épisode de dépression peut être traité par le lithium, la lamotrigine (un antiépileptique à large spectre) ou la quétiapine (un antipsychotique atypique), en monothérapie (Bordet et al., 2019).

Il semble évident qu'un traitement pharmacologique n'est pas suffisant lors d'un épisode dépressif. La prise en charge non-pharmacologique a toute son importance.

3.1.2 Symptômes résiduels et cognitifs

Lorsque l'on parle de symptômes résiduels, ce sont des symptômes tels que la dépression, l'impulsivité, la colère, ... persistants entre les épisodes aigus. Les symptômes cognitifs représentent les altérations touchant la mémoire ou la concentration par exemples.

Les stabilisateurs de l'humeur permettent de prévenir les rechutes d'épisodes maniaques. Le traitement et la prévention de symptômes dépressifs et d'autres symptômes résiduels n'est pas à négliger, ainsi que la prévention des troubles cognitifs. Il n'y a, pour le moment, pas encore de médicaments utilisés dans l'approche pharmacologique des symptômes résiduels et cognitifs cependant, cette piste doit être investiguée. Les mécanismes responsables de ces symptômes sont relativement complexes (Bordet et al., 2019).

3.2 Intérêts d'un traitement durant la grossesse

L'instauration ou le suivi d'un traitement pour gérer les TB est très complexe lors de la grossesse. Nombreux sont les médicaments pouvant causer des malformations pour le fœtus. De ce fait, beaucoup de patientes décident d'elles-mêmes de stopper leur traitement si elles n'ont pas un suivi psychiatrique régulier ou ne peuvent pas rencontrer facilement un clinicien pouvant leur prescrire les médicaments adéquats pour traiter leur pathologie (Wisner et al., 2019).

Or, en cas de trouble non traité, les rechutes d'accès maniaques et d'épisodes dépressifs sont fréquents et sont accompagnés de comportements dangereux. Les mères sont plus susceptibles d'adopter des comportements impulsifs à risque, de commencer une grossesse non planifiée, de se mettre en danger, de se suicider, de négliger les soins prénataux, ... (Epstein et al., 2015). Et si l'épisode aigu a lieu au moment de l'accouchement, il sera quasiment obligatoire de pratiquer une césarienne car un accouchement par voie basse d'une patiente n'étant pas dans un état stable ne peut pas être envisagé ; cela serait trop risqué pour la mère, comme pour l'enfant (Lurson et al., 2006).

3.3 Planification d'une pharmacothérapie lors de la grossesse

Le choix et l'adaptation de la pharmacothérapie lors de la grossesse doivent prendre en compte plusieurs paramètres : le diagnostic du TB, la gravité de la pathologie, le caractère récent ou non des accès aigus, la réponse au traitement, la nécessité d'augmenter les doses en cas d'épisode aigu et le caractère potentiellement tératogène des médicaments (Jones et al., 2014). Analyser le contexte autour de la patiente enceinte (entourage familial, situation socio-professionnelle, cadre de soins présent) est également primordial.

La situation idéale est évidemment celle d'une grossesse planifiée, dans laquelle les décisions concernant la médication auront été prises bien avant le début de la grossesse (Jones et al., 2014).

L'équipe soignante, en choisissant les traitements psychotropes, doit prendre en considération la présence d'éventuels facteurs de risques, tels que l'obésité, le tabagisme, la consommation d'alcool ou de substances illicites et les facteurs socio-économiques (présence d'un entourage familial). Tout comme pour une grossesse classique, il est nécessaire d'insister sur l'intérêt d'un régime alimentaire équilibré et adapté, associé à la prise de vitamines nécessaires durant les 9 mois, des visites prénatales ainsi que d'une préparation à l'accouchement (Yonkers et al., 2004).

Ce qui est primordial dans la prise en charge, c'est de pouvoir combiner un choix éclairé concernant la pharmacothérapie, un soutien psychologique et un suivi obstétrical approprié.

Une patiente qui serait stable pourrait envisager, en accord avec son médecin, de stopper la prise d'un stabilisateur de l'humeur avant la période de conception. Cependant, arrêter un traitement d'entretien est généralement associé à une probabilité élevée de rechute, d'autant plus lorsque l'arrêt est brusque. Si l'arrêt du traitement chronique est autorisé, il se fera lentement. Le clinicien devra prendre en compte le fait que concevoir ne se fait pas toujours du jour au lendemain, ce qui implique que la patiente bipolaire pourrait se retrouver durant plusieurs mois sans traitement préventif, ce qui l'expose davantage à une rechute (Yonkers et al., 2004). Cette décision d'arrêter le traitement chronique se justifie en théorie mais en pratique, c'est rarement le cas, sauf si la patiente est stable depuis plusieurs années.

Le clinicien privilégie toujours l'administration d'un seul traitement (monothérapie) ayant le potentiel tératogène le plus faible, à la dose minimale efficace afin de limiter l'exposition du

fœtus (Yonkers et al., 2004) et qui serait recommandé par les guidelines ainsi que l'« evidence based medicine ».

Les patientes enceintes sous antiépileptiques doivent prendre de l'acide folique (AF), à raison de 4 mg par jour afin de diminuer les risques de malformations au niveau du tube neural, structure étant à l'origine de la formation de la moelle épinière et du cerveau. Le spina bifida et l'anencéphalie sont deux pathologies faisant partie des anomalies du tube neural. L'AF, également appelé vitamine B9, est essentiel pour la synthèse de matériel génétique, pour la réparation de l'ADN et pour la production d'acides aminés impliqués dans la croissance et la division cellulaire. De ce fait, il exerce un rôle important pour le bon fonctionnement du système nerveux. De nombreuses données ont permis de mettre en avant qu'une supplémentation en AF permet de diminuer la prévalence d'anomalies du tube neural, d'où l'intérêt d'en administrer une dose majorée chez les patientes enceintes et bipolaires traitées par des antiépileptiques qui augmentent les risques de malformations du tube neural (voir point 3.4.2) (Noam et al., 2016) (*Folia - Question de lecteur : jusqu'à quand l'acide folique doit-il être utilisé pendant la grossesse ?*, 2019).

3.4 Les thymorégulateurs

Les stabilisateurs de l'humeur, autrement appelés « thymorégulateurs », sont les médicaments de choix pour traiter le TB. Il est difficile d'attribuer une seule et même définition à ces thymorégulateurs. Une partie des auteurs insiste sur leur caractère préventif vis-à-vis de la manie et de la dépression, d'autres sur leur capacité à réduire la fréquence d'épisodes maniaques, dépressifs, mixtes ou hypomaniaques tandis que certains soulignent leurs propriétés curatives sur les symptômes maniaques et dépressifs (Verdoux, 2013). Les classes médicamenteuses faisant partie des thymorégulateurs peuvent donc varier selon la définition employée.

Le premier thymorégulateur ayant été reconnu est le lithium. Par la suite, les antiépileptiques ont été inclus dans cette classe de médicaments. Ce sont les deux catégories de traitements pouvant être nommés « stabilisateurs de l'humeur » (Verdoux, 2013).

A noter que l'on considère que les antipsychotiques possèdent aussi une fonction à visée thymorégulatrice (même s'ils ne sont pas qualifiés de thymorégulateurs en tant que tels). Ils ont un double effet symptomatique : effet sur les épisodes maniaques aigus et effet préventif sur la rechute d'accès aigus (Bordet et al., 2019).

Ces médicaments ont chacun un mécanisme d'action et des propriétés pharmacodynamiques qui leur sont propres mais la modulation de la neuroplasticité est l'action qui leur est commune (Bordet et al., 2019). La neuroplasticité est un terme scientifique, caractérisant la capacité d'adaptation des nerfs et de l'encéphale en réaction à l'environnement, aux tâches à accomplir. Ce concept large représente plusieurs événements (*Qu'est-ce que la neuroplasticité ?*, 2020) :

- la neurogenèse ;
- les modifications morphologiques des neurones (création des connexions neuronales) ;
- les changements quantitatifs et qualitatifs des contacts entre les neurones.

C'est le processus permettant la création et l'organisation des neurones ainsi que l'amélioration de l'efficacité des connexions entre ces derniers (*Qu'est-ce que la neuroplasticité ?*, 2020).

Le TB est à l'origine de modifications du fonctionnement et des structures cérébrales, impliquant le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dont l'expression serait diminuée chez les patients atteints de TB (Malhi et al., 2013). Les trois classes de médicaments citées ci-dessus sont capables de rétablir la plasticité synaptique et de majorer les taux de BDNF par modulation de certaines voies de transduction. Ce mode d'action n'est pour l'instant qu'une hypothèse car ce dernier et le véritable mécanisme d'action des stabilisateurs de l'humeur n'ont pas encore pu être liés de façon significative. Dans le cas des antipsychotiques, c'est en agissant sur les Rc DA et sérotoninergiques qu'ils moduleraient des voies de transduction du signal, ces dernières ayant elles-mêmes des implications sur la neuroplasticité, ce qui stimulerait les facteurs neurotrophiques pour *in fine*, augmenter les concentrations en BDNF (Bordet et al., 2019).

Les accès aigus maniaques surviendraient suite à une hyperactivité neuronale. Cet embrasement qualifié de « kindling » est similaire à ce qui provoque les crises convulsives, d'où l'utilisation des antiépileptiques. Cette théorie de l'embrasement a ses limites étant donné qu'elle ne permet pas d'expliquer la physiopathologie des épisodes de dépression. L'antiépileptique premièrement utilisé dans les TB est l'acide valproïque. Ce n'est évidemment pas le seul à avoir été proposé. La lamotrigine, la carbamazépine, la gabapentine et le topiramate peuvent également faire partie de la pharmacothérapie sur le long terme. Ces médicaments ont des mécanismes d'action différents (Bordet et al., 2019).

Le lithium, quant à lui, possède des propriétés régulatrices de l'humeur étant donné qu'il peut provoquer un état léthargique chez les patients maniaco-dépressifs. Son mécanisme d'action est multifactoriel et sera détaillé plus précisément dans la suite de ce travail (Bordet et al., 2019).

Cet élément minéral est le traitement chronique de premier choix pour la régulation de l'humeur. Grâce à l'administration de lithium, le nombre de suicides a diminué significativement (*Médicaments des troubles bipolaires*, s. d.).

Les études sur le long terme concernant les enfants de mères bipolaires ne sont pas nombreuses, ce qui complique la récolte d'informations sur l'impact que les régulateurs de l'humeur peuvent avoir sur la grossesse. En fonction du médicament lui-même et du stade de la grossesse, les thymorégulateurs ont des conséquences diverses : altération du développement et de la fermeture du tube neural dans les 32 jours suivant la conception, du développement du cœur entre la fin du 1^{er} mois et le début du 2^{ème} mois de grossesse, de la formation du palais et des lèvres lors du 2^{ème} mois après la conception, présences d'anomalies craniofaciales (Parial, 2015).

Le choix de continuer ou d'instaurer un traitement par thymorégulateur s'avère donc compliqué compte tenu des risques que peut encourir le fœtus. L'objectif de la suite de ce travail est de passer en revue certains stabilisateurs administrés en cas de TB et de déterminer leur intérêt et leur éventuelle dangerosité durant la grossesse.

3.4.1 *Le lithium*

3.4.1.1 Généralités

Le lithium, élément métallique alcalin, est un des traitements communément utilisé dans la prise en charge des TB. Il est administré en tant que traitement d'entretien mais peut également être employé en aigu ou en prophylaxie contre les épisodes maniaques/dépressifs (*Sels de lithium*, s. d.) (*Résumé des caractéristiques du produit - Camcolit[®]*, 2020). En dehors des TB, il prévient les récurrences d'épisodes dépressifs majeurs en cas de non-réponse aux antidépresseurs (*Résumé des caractéristiques du produit - Camcolit[®]*, 2020).

Le lithium est une molécule ayant une marge thérapeutique-toxique très étroite. Ce thymorégulateur est actif dans une gamme de concentration relativement étroite (entre 0,6 et 0,8 mmol/L). Pour ajuster la posologie, il faut se rapporter à la lithémie qui doit être mesurée 12 heures après la dernière prise de lithium. Il nécessite une adaptation personnalisée de la dose pour chacun des patients. Cette adaptation personnalisée est importante car il y a beaucoup de variabilité interindividuelle dans la cinétique de ce médicament et la sensibilité au lithium est dépendante de l'âge (*Sels de lithium*, s. d.).

Lorsqu'il est administré par la voie orale, le lithium est rapidement absorbé (résorption de 99 % et atteinte du pic plasmatique dans les 30 minutes à 3 heures). Il diffuse facilement au niveau cérébral (diffusion passive) (Bordet et al., 2019). Il est excrété par le système rénal sous forme inchangée (Oruch et al., 2014). Cela implique qu'en cas d'insuffisance rénale, la dose administrée doit être réduite. Il est d'ailleurs contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères (*Sels de lithium*, s. d.). Sa demi-vie d'élimination est aux alentours de 24 heures (Bordet et al., 2019).

Lors de la grossesse, les changements physiologiques peuvent impacter la biodisponibilité de ce médicament, d'où l'importance de monitorer strictement les concentrations plasmatiques en lithium pour éviter une possible décompensation de la patiente enceinte. De fait, sa biodisponibilité peut être impactée par de multiples causes. Les femmes enceintes sont plus à risque de nausées et de vomissements, ce qui diminuerait hypothétiquement le volume de distribution (V_d) du lithium. En outre, lors de la grossesse, une augmentation significative de 40 à 65 % du flux sanguin rénal et de 50 à 85 % du débit de filtration glomérulaire entraînerait une majoration de la clairance rénale de ce régulateur de l'humeur. Le médicament serait éliminé plus rapidement lors des trois trimestres, son temps de demi-vie ($T_{1/2}$) serait diminué et *in fine*, son efficacité serait moindre (Ferreira et al., 2013).

Lorsqu'un patient est sous lithium, il est nécessaire de suivre sa fonction rénale, cardiaque et thyroïdienne. De fait, le lithium peut être responsable d'une diminution de la fonction rénale, de troubles cardiaques ainsi que de goitre ou d'hypothyroïdie (*Résumé des caractéristiques du produit - Camcolit®*, 2020). La plupart des effets indésirables dus au lithium sont directement proportionnels à la dose (Oruch et al., 2014).

Possédant de nombreux effets secondaires, le lithium est toléré par un nombre limité de patients. Il entraîne des nausées, vomissements et diarrhées, des dyspepsies, une prise de poids, de l'acné, de la sédation, une chute de cheveux, ... (Stahl, 2002).

Le lithium pourrait interagir avec les antipsychotiques, ce qui augmenterait le risque de symptômes extrapyramidaux (SEP) et d'effets neurotoxiques. Le clinicien doit donc être attentif à ces signes étant donné qu'un patient bipolaire peut recevoir les deux types de traitement simultanément. En outre, il devra être alerté face à une patiente enceinte souffrant d'hyperémèse gravidique car en cas de vomissements et donc de déplétion sodée, la lithémie est majorée. Ayant une fenêtre thérapeutique étroite, le risque de toxicité est d'autant plus

important. Les signes d'intoxication au lithium sont les suivants : tremblements, vertiges, convulsions, confusion, ... pouvant aboutir au coma (*Sels de lithium*, s. d.).

3.4.1.2 Mécanisme d'action (Malhi et al., 2013)

Actuellement, le mécanisme d'action du lithium dans le cadre de la prise en charge des TB n'est pas entièrement élucidé. Cependant, quelques pistes peuvent être abordées.

Le lithium posséderait des propriétés neuroprotectrices. De nombreux auteurs suggèrent que le TB est une pathologie dans laquelle existe un processus dégénératif. L'apoptose, induite par des facteurs de stress tels que l'excitotoxicité (provoquée elle-même par le glutamate et le stress oxydatif) serait à l'origine d'une atrophie de certaines structures du cerveau. Il a été démontré que le thymorégulateur est capable de maintenir, voire d'augmenter le volume du cortex préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale, trois structures cérébrales jouant un rôle dans le contrôle des émotions. Le lithium diminue en effet le phénomène d'apoptose et entraîne la prolifération de cellules (neuroprolifération). Les mécanismes responsables de ces effets ne sont cependant pas connus et les implications cliniques ne sont pas exhaustives.

De plus, le lithium agirait en défaveur de la transmission excitatrice modulée par la dopamine et le glutamate et en faveur de la transmission inhibitrice menée par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Les effets du lithium sur la neurotransmission sont développés ci-après cependant, au vu de la complexité de l'interconnexion entre les réseaux et de la multiplicité des cibles du lithium, des investigations supplémentaires seraient nécessaires pour comprendre tous les tenants et aboutissants.

Lors d'un épisode maniaque, il y a une majoration de la transmission DA. En réaction à cette augmentation, les Rc DA sont down-régulés. Cette neuromodulation entraîne par la suite une diminution de la transmission DA, responsable entre-autres de la dépression. Les effets que le lithium induit sur la neurotransmission DA ne sont pas entièrement connus et semblent être complexes. Ils se dérouleraient probablement à différents niveaux. Le lithium réduirait l'activité présynaptique de la dopamine en empêchant sa libération (elle-même enclenchée par la dépolarisation modulée par le calcium).

Il est supposé qu'en cas de TB, les quantités des sous-unités α , β et γ des protéines G (protéines impliquées dans la transduction du signal) seraient majorées dans les neurones DA. Le thymorégulateur agirait en faveur de la forme inactive de ces protéines. Cela compliquerait ainsi leur recrutement par les Rc DA, Rc étant couplés à la protéine G (D1 : protéine G stimulatrice du second messager adénylate cyclase (AC) et D2 : protéine G inhibitrice de l'AC).

De ce fait, en diminuant l'activité des protéines G stimulatrices et inhibitrices, le lithium stabilise l'activité de l'AC et par extension, les taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), un autre second messenger.

Les taux de glutamate seraient également majorés chez un patient atteint de manie (ce qui augmente l'excitotoxicité). Le lithium entre en compétition avec le magnésium pour se lier au Rc NMDA (spécifique du glutamate). Il stimule ainsi la transmission glutamatergique en augmentant la présence du neurotransmetteur exciteur dans le neurone post-synaptique. Cependant, lorsqu'il est administré sur le long cours, le Rc NMDA est down-régulé par le lithium.

La transmission GABAergique, quant à elle, est réduite chez les patients bipolaires. Lorsqu'elle est faible, la transmission excitatrice augmente tout comme la toxicité provoquée par cette dernière, ce qui résulte en un phénomène d'apoptose et de perte cellulaire. L'augmentation des taux de GABA par le lithium explique en partie ses propriétés neuroprotectrices, notamment par une diminution des concentrations en glutamate (en réaction à l'augmentation citée ci-dessus).

Il a été rapporté que les TB causent un état pro-inflammatoire ainsi que des dommages oxydatifs (Kim et al., 2007). Le lithium pourrait agir sur cette composante pro-inflammatoire de la physiopathologie en diminuant le stress oxydatif qui survient lors des épisodes maniaques et dépressifs.

Pour finir, le lithium serait capable d'agir sur les systèmes de seconds messagers suivants :

- le système de l'AC et de l'AMPC ;
- le système médié par la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3) ;
- le système impliquant la protéine kinase C (PKC) et le substrat « myristoylated alanine-rich C kinase » (MARCKS) ;
- le système impliquant les enzymes inositol monophosphatase (ImPase) et inositol polyphosphate 1-phosphatase (IPPase) ainsi que le transporteur sodium-myoinositol (SMIT) ;
- le système CREB impliquant le BDNF et la B-Cell lymphoma 2 (Bcl-2) (deux protéines neuroprotectrices).

En *Annexe 3*, se trouve le Tableau 3 qui est issu d'un article de revue portant sur les potentiels mécanismes d'action du lithium. Ce tableau décrit les différents effets du lithium sur ces

systèmes de seconds messagers. Ces effets expliqueraient ainsi les propriétés neuroprotectrices du thymorégulateur et son action sur la neurotransmission. Administré de façon chronique, il permettrait, *in fine*, de moduler la transcription des gènes, ce qui résulterait en une stabilisation de l'humeur.

3.4.1.3 Risques d'une administration durant la grossesse

Le lithium est très fortement suspecté d'engendrer des effets tératogènes. Le passage placentaire de ce médicament est tout à fait probable, ce qui implique que la lithémie maternelle et fœtale sont similaires. Les malformations que le thymorégulateur engendre sont essentiellement localisées au niveau cardiaque. Il a été estimé que l'incidence des troubles cardiaques est d'environ 2,5 %. Si l'on compare ce pourcentage au pourcentage de base dans la population générale (0,5-1 %), il s'avère que le premier est supérieur (*Etat des connaissances sur le lithium*, 2019).

Parmi les cardiopathies engendrées par le lithium, la maladie d'Ebstein est particulièrement évoquée. Cette pathologie cardiaque est caractérisée par un défaut touchant la valve tricuspide du cœur et par un élargissement de l'oreillette droite (Oruch et al., 2014). Malgré un risque absolu relativement faible, plusieurs enquêtes ont indiqué que le risque relatif de cette anomalie est plus élevé (20 à 40 fois) chez les enfants exposés au lithium durant la grossesse par rapport à la population générale (Yonkers et al., 2004).

C'est durant l'embryogenèse que le cœur se développe ; à partir de la 5^{ème} semaine d'aménorrhée. Vers la 9^{ème} semaine, le développement s'achève (*Etat des connaissances sur le lithium*, 2019). Cela explique donc la nécessité d'éviter la prise de lithium au début de la grossesse (durant les 2 premiers mois). Il pourrait altérer le développement cardiaque. Si toutefois, le relais par un autre thymorégulateur n'est pas envisageable, la dose minimale efficace doit être administrée à la patiente. Dans ce cas de figure, le clinicien devra envisager une surveillance cardiaque par échographie (*Lithium - Grossesse et allaitement*, 2019). Cet examen peut être réalisé entre la 16^{ème} et la 20^{ème} semaine de grossesse (Ferreira et al., 2013).

Plusieurs cas de majoration du liquide amniotique pouvant aller jusqu'à l'hydramnios ont été rapportés. Le lithium peut être à l'origine de diabète insipide, ce qui expliquerait le développement d'un diabète insipide fœtal et donc d'une augmentation du volume en liquide amniotique (*Etat des connaissances sur le lithium*, 2019).

Chez le nouveau-né, le $T_{1/2}$ du lithium est situé aux environs de 3-4 jours. Lorsque les patientes bipolaires sont traitées jusqu'à l'accouchement, quelques signes, heureusement réversibles en

une dizaine de jours, ont été constatés chez les nourrissons : bradycardie, insuffisance cardiaque, hypotonie, goitre et hypothyroïdie, diabète insipide (*Etat des connaissances sur le lithium*, 2019).

Par ailleurs, il a été rapporté que les enfants nés de mères exposées au lithium peuvent avoir un poids supérieur à la naissance (Yonkers et al., 2004). Cependant, une étude prospective, ayant également mis en avant un poids plus élevé, a finalement indiqué que les différences absolues de poids sont faibles et qu'à la naissance, les poids moyens sont compris dans la gamme de référence, que ce soit pour les enfants exposés au thymorégulateur ou non (Epstein et al., 2015).

Concernant le développement neurologique de l'enfant exposé au lithium durant les 9 mois de grossesse, aucun trouble particulier n'a été signalé jusqu'à présent (*Etat des connaissances sur le lithium*, 2019).

Pour les jeunes femmes en âge de procréer, il est recommandé d'avoir recours à une contraception efficace car le lithium est surtout déconseillé lors du 1^{er} trimestre de la grossesse (*Sels de lithium*, s. d.).

Lorsque la patiente planifie une grossesse, il est important qu'elle consulte son clinicien. Ce dernier doit opter, dans l'idéal, à un changement de traitement avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée. En effet, l'administration de lithium ne sera poursuivie qu'en deuxième intention, c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques pour la patiente et à la dose minimale efficace, comme évoqué précédemment. Un arrêt temporaire (le temps de l'organogenèse cardiaque) pourrait également être envisagé. Cela permettrait d'éviter les effets toxiques pour le fœtus mais possiblement au détriment de la santé mentale de la future maman. Or, une décompensation de son trouble doit être évitée (*Lithium - Grossesse et allaitement*, 2019).

Après la période d'organogenèse, interrompre l'administration de lithium n'a plus d'intérêt car les organes sont formés et le risque de malformation n'est plus présent. Toutefois, il faudra être vigilant quant aux effets que le lithium pourrait avoir sur le volume de liquide amniotique et sur la thyroïde du futur bébé (mesure de la fonction thyroïdienne recommandée lors du 1^{er} trimestre (Ferreira et al., 2013)). De plus, les concentrations plasmatiques devront être suivies scrupuleusement afin de ne pas sortir de la fenêtre thérapeutique (risque de sous ou surdosage et donc de décompensation de la pathologie ou de toxicité, respectivement) (*Lithium - Grossesse et allaitement*, 2019). Un contrôle de la lithémie devrait se faire tous les trimestres et tous les mois du dernier trimestre de la grossesse (Ferreira et al., 2013).

Suite à la naissance, il faut contrôler la lithémie maternelle (1-3 jours après l'accouchement et après 1 semaine), réaliser un bilan sanguin (1-3 jours après l'accouchement) et vérifier la fonction thyroïdienne maternelle (quelques mois après l'accouchement) et fœtale (durant les premiers jours de vie). Le suivi des concentrations maternelles en lithium durant le post-partum est important car une fois l'accouchement terminé, un changement rapide des volumes plasmatiques s'opère (Ferreira et al., 2013).

3.4.2 Les antiépileptiques

Il est important de spécifier que le mécanisme d'action des antiépileptiques, dont le but principal est de prévenir les crises d'épilepsie, n'est pas clairement lié à leurs indications non-épileptiques, et notamment aux TB.

3.4.2.1 Acide valproïque

Généralités

L'acide valproïque est un antiépileptique à large spectre. C'est le médicament de premier choix pour le traitement de l'épilepsie généralisée idiopathique. Il est également administré pour les crises focales, avec ou sans généralisation secondaire ou pour traiter un épisode maniaque, en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium (*Acide valproïque*, s. d.). Cet antiépileptique est également prescrit en vue de prévenir la migraine, bien que cette indication ne figure pas parmi celles approuvées en Belgique (*Valproate : connaissance des risques associés à la prise pendant la grossesse - Résultats de l'enquête 2018 de l'AFMPS*, s. d.). Pour le traitement des accès maniaques, l'acide valproïque agit plus rapidement que le lithium mais à une vitesse équivalente à celle de l'olanzapine (Bowden & Singh, 2005).

La posologie en acide valproïque est adaptée au niveau individuel par le clinicien. Les ajustements posologiques dépendent essentiellement du tableau clinique du patient et dans une moindre mesure, des concentrations sériques. Pour les patients ayant de l'insuffisance rénale ou de l'hypoprotéinémie, une réduction de la dose doit être envisagée étant donné que les concentrations sériques de la fraction libre de l'acide valproïque sont majorées (*Résumé des caractéristiques du produit - Depakine®*, 2021).

L'acide valproïque est métabolisé essentiellement au niveau hépatique par glucuroconjugaison. Il est éliminé par la voie rénale et sa demi-vie d'élimination est d'environ 15-17 heures (Bordet et al., 2019).

L'impact des changements physiologiques survenant durant la grossesse sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque ne sera pas détaillé précisément étant donné que ce dernier est contre-indiqué dans le cadre des TB. Cependant, il est important de souligner qu'en raison d'une diminution en protéines plasmatiques et de leur liaison aux médicaments, la fraction libre en acide valproïque augmente durant la grossesse. De plus, suite à une augmentation du Vd lors du 3^{ème} trimestre, la clairance hépatique et rénale du médicament sont augmentées (*Résumé des caractéristiques du produit - Depakine®*, 2021).

Les effets indésirables dont l'acide valproïque est responsable sont les suivants : nausées, vomissements et diarrhées, prise de poids, chute de cheveux, diminution de la vigilance et des fonctions cognitives, vertiges, thrombopénie, troubles de la coagulation et de l'hémostase, encéphalopathie, insuffisance hépatique, ... (*Acide valproïque*, s. d.).

Les concentrations plasmatiques en acide valproïque pourraient être modifiées lorsque ce dernier est administré de façon concomitante avec des inducteurs/inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) 2C9 ou du CYP2C19. En effet, le thymorégulateur est substrat de ces deux cytochromes (*Résumé des caractéristiques du produit - Depakine®*, 2021).

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'acide valproïque est multiple.

Premièrement, en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, l'acide valproïque diminue l'excitabilité neuronale (surtout les potentiels d'action à haute fréquence) (Barone, 2017). Les canaux sodiques voltage-dépendants sont exprimés, entre autres, sur la membrane des cellules nerveuses et majoritairement sur le segment initial des axones qui prolongent ces dernières. Cette expression sur le segment initial s'explique par le fait que le potentiel d'action débute sur ce segment et que les canaux sodiques provoquent la dépolarisation, étape clé du potentiel d'action (Sills & Rogawski, 2020). L'acide valproïque est également capable de bloquer les canaux calciques voltage-dépendants (type T) (Barone, 2017).

L'acide valproïque agit par plusieurs mécanismes sur le GABA, neurotransmetteur inhibiteur. Le thymorégulateur inhibe la GABA transaminase, enzyme dégradant le GABA. Cela signifie qu'il possède des propriétés antiépileptiques, par augmentation des taux cérébraux de GABA. En outre, la stimulation de l'acide glutamique décarboxylase (enzyme responsable de la production de GABA) par l'acide valproïque renforce cette augmentation des concentrations

en GABA et donc son activité inhibitrice (Barone, 2017). Via ces deux mécanismes d'action, l'acide valproïque est qualifié de gamma-mimétique indirect.

Hypothétiquement, le thymorégulateur pourrait inhiber la transmission médiée par le glutamate, un acide aminé non essentiel et étant largement présent au niveau du système nerveux central (SNC). En interagissant avec les canaux sodiques et calciques, l'acide valproïque réduirait l'excitation neuronale induite par le glutamate (Barone, 2017) (Stahl, 2002).

Les trois mécanismes d'action expliqués précédemment permettent de bloquer l'activité neuronale, d'où l'utilisation de l'acide valproïque en tant qu'antiépileptique. Bien qu'il paraîtrait logique qu'une diminution de l'excitabilité neuronale par l'acide valproïque stabilise des états de grande déstabilisation, d'autres mécanismes sont impliqués (Barone, 2017) :

- inhibition de l'inositol synthase ;
- inhibition de la phospholipase A2 ;
- stimulation de la voie ERK ayant notamment un rôle dans la neurogenèse et la plasticité neuronale ;
- inhibition de la voie des protéines kinases A suivie d'une activation des protéines kinases activées par le mitogène ;
- modulation de l'expression génique (par inhibition des histones déacétylases, enzymes régulant l'expression génique) ;
- inhibition indirecte de l'enzyme GSK-3, potentielle cible des traitements administrés en cas de TB.

Plus précisément, le dérivé synthétique est capable d'inhiber indirectement GSK-3, suite à l'inhibition de l'histone déacétylase. L'acide valproïque diminue effectivement l'activité de la GSK-3 en augmentant la phosphorylation de la GSK-3b et de l'Akt, autrement appelée la protéine kinase B. La GSK-3 joue un rôle dans la neuroprotection. L'enzyme GSK-3b est fondamentale dans la voie Wnt, une voie de signalisation intervenant dans l'embryogenèse. Les effets de l'acide valproïque sur ces voies de signalisation peuvent, entre-autres, expliquer les répercussions sur le développement fœtal (Bowden & Singh, 2005).

Outre ses propriétés antiépileptiques, l'acide valproïque possède également des propriétés antinéoplasiques et anti-angiogéniques, probablement par inhibition de l'histone déacétylase et de la synthèse d'oxyde nitrique (NO) (*Valproic Acid (Code C29536)*, 2021). Le NO est justement nécessaire pour induire l'angiogenèse et augmenter la perméabilité des vaisseaux sanguins. L'angiogenèse est importante durant la grossesse, plus particulièrement pour le

développement embryonnaire des vaisseaux sanguins. Administrer de l'acide valproïque pourrait altérer ce processus angiogénique. Si l'on se base sur son activité anti-angiogénique, il ne semble donc pas être un traitement adéquat lors de la grossesse.

Le mécanisme d'action de l'acide valproïque n'est pas entièrement élucidé. Il est relativement compliqué, ce qui peut aussi refléter la complexité de la physiopathologie de la bipolarité. Actuellement, le lien entre les mécanismes de l'antiépileptique et ses usages cliniques n'est pas clairement établi.

L'acide valproïque, risques pour le fœtus

L'acide valproïque est contre-indiqué durant la grossesse car il a un potentiel tératogène élevé (risque de malformations congénitales et d'anomalies neuro-développementales) (*Résumé des caractéristiques du produit - Depakine®*, 2021). Lorsqu'il a été commercialisé, son caractère tératogène n'était pas connu, il a donc été administré à des femmes enceintes. Progressivement, des cas de malformations congénitales, d'anomalies neuro-développementales et d'autisme ont été rapportés.

Cet antiépileptique ne peut pas être administré à des patientes en âge de procréer, sauf si les autres traitements sont inefficaces ou non-tolérés (*Acide valproïque*, s. d.). Dans ce cas, le programme de prévention de la grossesse doit être respecté, c'est-à-dire qu'il faut, entre autres, mettre en place une contraception efficace et réaliser des tests de grossesse régulièrement. Il existe une exception à cette règle : le clinicien peut envisager de continuer le traitement à base d'acide valproïque pour des patientes enceintes et atteintes d'épilepsie, lorsqu'il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques. Dans ce cas, il faut administrer la dose minimale efficace, à répartir en plusieurs prises durant la journée (*Résumé des caractéristiques du produit - Depakine®*, 2021). Pour les patientes atteintes de TB, le médicament est absolument contre-indiqué (*Folia - Acide valproïque et risque tératogène : Mesures supplémentaires pour éviter l'exposition in utero*, 2018). Etant donné le risque de malformations au niveau du tube neural associées à l'antiépileptique, il est essentiellement nécessaire d'administrer à la patiente des doses appropriées en AF (4 mg par jour).

Le risque de malformations congénitales associé à l'acide valproïque est élevé (5 à 11 %), comparativement au risque dû à d'autres antiépileptiques qui pourraient être envisagés en cas de TB (tels que la lamotrigine, 2-3 %) (*Folia - Risque avec l'acide valproïque et d'autres antiépileptiques pendant la grossesse*, 2015). Ce risque est dose-dépendant (*Folia - Acide valproïque et risque tératogène : Mesures supplémentaires pour éviter l'exposition in utero*,

2018), d'où l'intérêt d'administrer la dose minimale efficace si la patiente enceinte est atteinte d'épilepsie. A noter que n'importe quelle dose provoque un risque de malformations (*Etat des connaissances sur l'acide valproïque*, 2019).

Les anomalies du tube neural et de la fente labio-palatine sont connues depuis longtemps. Une exposition in-utero à l'acide valproïque engendre un risque de malformations de 11 % (lorsque la dose journalière est supérieure à 650 mg) par rapport à un risque de base de 2-3 % (*Folia - Acide valproïque et risque tératogène : Mesures supplémentaires pour éviter l'exposition in utero*, 2018), le risque étant majeur lors du 1^{er} trimestre de la grossesse. Si le fœtus est exposé à l'acide valproïque durant le 1^{er} trimestre, dans 5-9 % des cas, il peut avoir des anomalies du tube neural (Parial, 2015). Les malformations peuvent toucher plusieurs zones corporelles (Barone, 2017) :

- malformations au niveau du SNC (notamment le spina bifida) ;
- malformations cardiovasculaires ;
- malformations oro-faciales ;
- malformations digestives
- malformations rénales ;
- malformations des membres, ...

Il n'y a pas uniquement des malformations congénitales qui surviennent. Pour les patientes épileptiques traitées par acide valproïque, le nombre de fausses couches est significativement plus élevé. Il existe cependant peu de données pour les patientes bipolaires (Barone, 2017).

D'autres effets peuvent survenir : complications obstétricales, retard de croissance intra-utérine, hypoglycémies et hyperammoniémies néonatales, syndrome de sevrage (irritabilité, anxiété, troubles alimentaires), symptômes organiques évolutifs, syndrome fœtal provoqué par les anticonvulsivants (caractérisé par des dysmorphies, des malformations majeures et des troubles de l'apprentissage/du comportement) (Barone, 2017), détresse fœtale (Cole & Eric, 2010). Durant la période néonatale, de façon transitoire, le nouveau-né peut souffrir de toxicité hépatique, de difficultés pour s'alimenter ou encore de tonus musculaire anormal. Sur le long terme, en étant adulte, l'enfant peut rencontrer des problèmes de santé multiples (Parial, 2015).

En outre, même si cela reste rare, un syndrome hémorragique peut survenir chez le nouveau-né, ce syndrome étant dû à une thrombopénie, une perturbation de l'agrégation plaquettaire, une diminution du fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation (*Résumé des caractéristiques du produit - Depakine®*, 2021).

Le fonctionnement cognitif et le développement comportemental de l'enfant peuvent être affectés négativement par l'exposition à l'acide valproïque (*Folia - Risque avec l'acide valproïque et d'autres antiépileptiques pendant la grossesse*, 2015). De nombreuses études ont relaté une diminution du quotient intellectuel (QI) chez les enfants exposés in-utero. Ces enfants seraient susceptibles d'avoir un retard de développement de la parole, des changements comportementaux (marche plus tardive par exemple) et nécessiteraient davantage de soutien éducatif. L'effet de l'acide valproïque sur le QI serait dose-dépendant ; plus la dose administrée est élevée, plus la diminution est importante. La diminution du QI serait de 10 points, comparativement au QI moyen à partir de 1 an (Barone, 2017).

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et des troubles autistiques ont également été associés à l'administration d'acide valproïque (Barone, 2017). Selon le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT), les troubles de l'autisme sont 5 à 6 fois plus courants et le risque de troubles déficitaires de l'attention est majoré de 1,5 fois (*Etat des connaissances sur l'acide valproïque*, 2019). Ce qu'il est important de souligner, c'est qu'il n'y a pas de lien de cause à effet démontré entre les TB et les perturbations cognitives et comportementales décrites ci-dessus.

Le CRAT indique que dans le cas d'une planification de grossesse, il est primordial d'arrêter la prise d'acide valproïque et d'administrer un autre thymorégulateur. Avant de concevoir, une période de 5 jours doit être respectée. Si une grossesse est découverte sous acide valproïque, quel qu'en soit le stade, un arrêt immédiat de l'administration de cet antiépileptique est envisagé et le clinicien considère d'autres alternatives. Si le fœtus a été exposé durant le 1^{er} trimestre, il sera suivi scrupuleusement. Après l'accouchement, l'administration d'acide valproïque peut être rétablie, notamment pour éviter une décompensation du TB durant la période du post-partum (*Acide valproïque/divalproate/valpromide dans les troubles bipolaires*, 2019).

L'usage de l'acide valproïque doit être surtout évitée durant le 1^{er} trimestre étant donné que c'est la période d'exposition la plus critique (anomalies structurelles durant l'embryogenèse) mais elle le sera durant toute la grossesse, en raison des troubles du développement neurocomportemental engendrés (Ferreira et al., 2013).

En définitive, au vu des données disponibles au sujet des troubles provoqués chez le fœtus mais également chez l'enfant sur le long terme, l'administration d'acide valproïque est contre-indiquée en Belgique dans le cadre des TB. En 2018, une enquête a été menée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) afin de souligner les risques

qu'encourt une patiente enceinte sous acide valproïque. Les résultats de cette enquête se trouvent en *Annexe 4*. L'AFMPS a mis en avant qu'un pourcentage non négligeable de patientes n'était pas suffisamment informé des effets tératogènes de l'antiépileptique. Une autre constatation a été l'importance du pharmacien en tant que source d'information (*Valproate : connaissance des risques associés à la prise pendant la grossesse - Résultats de l'enquête 2018 de l'AFMPS*, s. d.). Le professionnel de la santé se doit de promouvoir l'utilisation et la distribution du matériel d'éducation aux patientes consommant de l'acide valproïque.

3.4.2.2 Carbamazépine

Généralités

La carbamazépine, un antiépileptique à spectre étroit, peut être administrée afin de traiter les TB. Ce composé est, en outre, administré dans le traitement de l'épilepsie (crise focale avec ou sans généralisation secondaire) ainsi que dans la névralgie du trijumeau et la névralgie glossopharyngienne. La carbamazépine est, tout comme l'acide valproïque, délivrée uniquement sous prescription médicale (*Carbamazépine*, s. d.).

Elle peut être administrée en cas d'épisode maniaque aigu. Dans ce cas, la dose journalière est vite majorée. Si c'est dans le cadre d'une prophylaxie des TB, les doses sont augmentées faiblement pour obtenir la meilleure tolérance au composé (*Résumé des caractéristiques du produit - Tegretol[®]*, 2020).

La carbamazépine est commercialisée sous forme de comprimé sécable, à libération modifiée ou non mais également sous forme de suspension buvable. Les comprimés sont dosés à 200 ou 400 mg et le sirop, à 100 mg/5 mL (*Carbamazépine*, s. d.). La posologie doit être prudemment ajustée pour les personnes âgées, au vu des nombreuses interactions médicamenteuses et des changements pharmacocinétiques présents chez cette catégorie de patients (*Résumé des caractéristiques du produit - Tegretol[®]*, 2020).

L'absorption de l'antiépileptique est relativement lente et aberrante. Il subit un effet de premier passage hépatique qui entraîne la formation de son métabolite actif, la carbamazépine 10, 11 époxyde. La carbamazépine est essentiellement éliminée au niveau rénal et sa demi-vie plasmatique est située entre 8 et 24 heures (Bordet et al., 2019).

L'antiépileptique peut être responsable de réactions dermatologiques très graves pouvant être létales : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET). Le risque est d'autant plus élevé dans les populations asiatiques et survient surtout durant les premiers

mois après le début du traitement. Si le SSJ ou la NET sont suspectés, il est primordial d'arrêter la prise de carbamazépine immédiatement et de traiter ces troubles cutanés. L'on recommande de réaliser une recherche de l'allèle HLA-B*1502 pour les populations chinoises (Han) et thaïlandaises, cet allèle étant significativement associé au risque de développer le SSJ (*Résumé des caractéristiques du produit - Tegretol®*, 2020).

La carbamazépine implique d'autres effets indésirables (*Carbamazépine*, s. d.) :

- vertiges, somnolence, fatigue, céphalées, ...
- troubles hématologiques (anémie aplasique, leucopénie, ...)
- troubles hépatiques, dyslipidémie, ostéoporose, ...

Il est nécessaire de souligner que la carbamazépine induit de nombreuses interactions médicamenteuses, et notamment des interactions pharmacocinétiques. Elle est substrat des CYP3A4 et CYP2C8 et inductrice des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gP), une pompe à efflux. Une conséquence de cette induction des cytochromes est la diminution de l'effet des contraceptifs estroprogestatifs (induction du CYP3A4) (*Résumé des caractéristiques du produit - Tegretol®*, 2020). Si une patiente atteinte de TB est sous carbamazépine, il est important de penser à cette interaction car l'antiépileptique est soupçonné d'un effet tératogène non-négligeable. Dans ce cas, il est préférable de conseiller un autre moyen de contraception.

La carbamazépine se lie aux protéines plasmatiques à raison de 70-80 % et est métabolisée en un métabolite actif (époxyde) par le CYP3A4. Durant la grossesse, deux changements pharmacocinétiques s'opèrent à ce sujet : une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques et une augmentation de l'activité du CYP3A4. Ces modifications ne semblent pas être applicables au contrôle des TB (Clark, 2020).

Cependant, un suivi des concentrations plasmatiques en carbamazépine est recommandé en cas de grossesse (*Carbamazépine*, s. d.). Ce suivi devrait au moins être réalisé à tous les trimestres (Ferreira et al., 2013).

Mécanisme d'action

La carbamazépine possède des propriétés antiépileptiques. Elle est capable de bloquer les canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui permet de stabiliser l'excitabilité membranaire des neurones. Cette action permet de diminuer l'hyperexcitabilité et l'hypersynchronie qui mènent aux décharges épileptiques (Broglin, 2001).

Forte suspicion d'un effet tératogène ?

De nombreuses données au sujet de l'exposition à la carbamazépine durant la grossesse sont disponibles. Le risque de malformations provoqué par la prise de carbamazépine pendant les 9 mois de grossesse est minoritaire par rapport à celui engendré par l'exposition à l'acide valproïque (2,2 % vs 6,2 % respectivement) (Epstein et al., 2015).

Une anomalie de la fermeture du tube neural (spina bifida) constitue le risque majeur associé à la prise de cet antiépileptique. La fréquence de cette anomalie est de 0,5 %, pourcentage majoré par rapport à la population générale (0,05 %). Cette malformation se développe essentiellement en début de grossesse (entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine d'aménorrhée). D'autres malformations sont rapportées dans la littérature, telles que des anomalies cardiaques, des hypospadias, des fentes labiales/palatines (*Carbamazépine dans les troubles bipolaires*, 2020), des anomalies gastro-intestinales et rénales (Clark, 2020).

Le risque de malformations serait dose-dépendant et majoré en cas de prise concomitante d'un autre antiépileptique (Clark, 2020).

La carbamazépine est capable de traverser la barrière placentaire. Comme expliqué précédemment, elle possède un effet inducteur puissant et pourrait théoriquement provoquer une baisse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, ce qui induirait *in fine* des troubles de la coagulation (*Carbamazépine dans les troubles bipolaires*, 2020). D'autres effets néonataux dus à l'exposition in-utero à la carbamazépine sont soulignés : hépatotoxicité transitoire (hépatite cholestatique et hyperbilirubinémie (Yonkers et al., 2004)), microcéphalie, retard de croissance, ... (Epstein et al., 2015). Un bilan de la fonction hépatique et hématologique du nouveau-né est recommandé lorsqu'il a été exposé à l'antiépileptique (Ferreira et al., 2013).

En outre, il a été rapporté que les nourrissons exposés à la carbamazépine durant la grossesse ont un plus petit poids à la naissance (Yonkers et al., 2004).

Bien que l'acide valproïque soit associé à des troubles neuro-développementaux, en ce qui concerne la carbamazépine, le risque de ces troubles du comportement ne semble pas significatif (Clark, 2020).

Le CRAT recommande des guidelines à suivre face à la prise de carbamazépine chez les patientes bipolaires enceintes ou souhaitant le devenir. Dans le cas d'une prévision d'une grossesse, il est utile pour la patiente bipolaire de consulter son clinicien afin de

préférentiellement administrer un autre thymorégulateur. Mais si aucune alternative n'est envisageable, la patiente peut continuer de prendre la carbamazépine, tout en étant informée des risques potentiels (*Carbamazépine dans les troubles bipolaires*, 2020).

Si la patiente bipolaire est déjà enceinte, durant la période d'organogénèse (avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée), il est également préférable d'administrer un autre thymorégulateur. Dans le cas où la prise de carbamazépine est nécessaire, celle-ci sera administrée à la dose minimale efficace. Un suivi scrupuleux de la grossesse sera nécessaire afin de détecter d'éventuelles malformations, notamment au niveau du tube neural (échographie précoce entre la 11^{ème} et la 13^{ème} semaine, dosage de l'alpha-fœtoprotéine permettant la détection d'anomalies du tube neural entre la 14^{ème} et la 20^{ème} semaine, échographie morphologique entre la 18^{ème} et la 22^{ème} semaine et évaluation de la croissance intra-utérine du fœtus (Ferreira et al., 2013)). En outre, comme dans tous les cas de traitement de patientes enceintes par des antiépileptiques, la patiente doit recevoir une dose majorée d'AF (*Carbamazépine dans les troubles bipolaires*, 2020).

Lorsque le traitement est administré jusqu'à la fin de la grossesse, le clinicien doit envisager de prescrire de la vitamine K1 durant les 15 derniers jours qui précèdent l'accouchement et le nouveau-né en recevra également (*Carbamazépine*, s. d.).

Dans le cas où la prise de carbamazépine a eu lieu durant les 10 premières semaines d'aménorrhée, il n'est plus nécessaire par la suite de changer de thymorégulateur étant donné que la période d'organogénèse est révolue (*Carbamazépine*, s. d.).

Pour conclure, selon la littérature, l'administration de carbamazépine durant la grossesse afin de traiter les TB ne devrait être envisagée qu'en absence d'alternatives, compte tenu du risque relativement important d'anomalies fœtales. Cela est d'autant plus vrai durant les 10 premières semaines d'aménorrhée.

3.4.2.3 Lamotrigine

Généralités

A l'instar de l'acide valproïque, la lamotrigine est un antiépileptique à large spectre. Elle peut être administrée chez les enfants, notamment en monothérapie ou comme traitement adjuvant, pour l'épilepsie focale ou généralisée. Le traitement du Syndrome de Lennox-Gastaut et la prévention des absences font partie également de ses indications. Dans le cadre des TB de type I, la lamotrigine prévient les épisodes dépressifs (*Lamotrigine*, s. d.). Elle n'est cependant

pas destinée à prendre en charge les épisodes aigus, qu'ils soient maniaques ou dépressifs (*Résumé des caractéristiques du produit - Lamictal[®]*, 2021).

Ce thymorégulateur est administré sous forme de comprimés dispersibles ou à sucer et est délivrable uniquement sous prescription médicale. Il existe plusieurs dosages en lamotrigine : des comprimés à 2, 5, 25, 50, 100 ou 200 mg. Augmenter trop rapidement la dose de lamotrigine ou l'associer en co-thérapie avec l'acide valproïque majorent le risque de rash (éruption cutanée) (*Lamotrigine*, s. d.). Si un patient bipolaire est en phase de transition d'un thymorégulateur avec la lamotrigine, la posologie de cette dernière doit être augmentée progressivement sur une période de 6 semaines (*Résumé des caractéristiques du produit - Lamictal[®]*, 2021).

L'élimination de la lamotrigine (dont le $T_{1/2}$ est de plus ou moins 24 heures (Bordet et al., 2019)) se déroule par glucuronocouplage dans le foie. L'enzyme majoritairement responsable de cet effet est l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT) 1A4. Le métabolite inactif obtenu est par la suite éliminé au niveau rénal. Durant la grossesse, la clairance de la lamotrigine augmente via l'induction de l'expression de l'UGT1A4 par les œstrogènes. Dans les 3-4 semaines suivant la naissance, les concentrations sériques en lamotrigine redeviennent normales (Clark et al., 2013), après le retour des œstrogènes à leur taux de base (avant la grossesse).

De ce fait, les concentrations plasmatiques de lamotrigine pourraient être diminuées en cas de traitement concomitant avec des contraceptifs hormonaux ou des inducteurs de l'UDP-glucuronyltransférase, tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone et la rifampicine. Ces derniers induisent la glucuronidation de la lamotrigine, c'est-à-dire son élimination (*Lamotrigine*, s. d.). La posologie en lamotrigine doit dès lors être augmentée, tout en considérant le fait que lors de la semaine d'arrêt du contraceptif, les taux doublent. Il faudrait donc par exemple privilégier des contraceptifs hormonaux continus (*Résumé des caractéristiques du produit - Lamictal[®]*, 2021).

Pour souligner l'importance d'un monitoring des concentrations plasmatiques en antiépileptique durant la grossesse, prenons l'exemple de la lamotrigine. En l'absence d'une adaptation à la hausse de la posologie en lamotrigine, la patiente enceinte risque une décompensation de son TB (réduction du sommeil, irritabilité, débordement d'énergie, ...). Au contraire, suite à l'accouchement, elle est à risque de toxicité si les doses ne sont pas diminuées. Les symptômes de toxicité dus à la lamotrigine sont les suivants : impacts sur le SNC

(sommolence, agitation, confusion), troubles cardiaques, nausées et vomissements, dépression respiratoire allant jusqu'au coma (Clark, 2020).

La concentration sérique de lamotrigine ciblée est comprise entre 2,5 et 15 mg/L. L'on recommande de suivre cette concentration tous les mois durant la grossesse et durant les 2 semaines qui suivent l'accouchement (*Lamotrigine*, s. d.). Il faut cependant spécifier qu'il n'y a pas d'intervalle thérapeutique précis pour le traitement des TB. Par contre, c'est important de pouvoir maintenir stables les concentrations en lamotrigine permettant la rémission des symptômes bipolaires qui avaient été ciblés avant le début de la grossesse (Clark, 2020).

Les effets indésirables de la lamotrigine sont majoritairement cutanés (rash et dans les cas les plus graves, SSJ ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Ces effets surviennent surtout en début de traitement, si la lamotrigine est administrée de façon concomitante à l'acide valproïque et si les concentrations sont augmentées brutalement (notamment lors du post-partum). En outre, l'antiépileptique peut engendrer des nausées, des céphalées, de la somnolence, des vertiges, ... (*Lamotrigine*, s. d.).

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action principal de la lamotrigine est le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants. De façon moins sélective, la lamotrigine est également capable de bloquer les canaux calciques de type P et de type Q, localisés sur les terminaisons nerveuses présynaptiques, répondant à de fortes dépolarisations et impliqués dans le relargage de neurotransmetteurs. De ce fait, la lamotrigine permettrait une diminution de la libération de glutamate, neurotransmetteur excitateur (Sills & Rogawski, 2020).

Thymorégulateur le plus sûr ?

La lamotrigine est le traitement recommandé aux femmes en âge de concevoir au vu du risque minime de tératogénicité. Le pourcentage de malformations congénitales associé à une exposition in-utero à la lamotrigine est compris entre 1,9 % et 4,6 %. Rappelons que le risque de malformations dans la population est de 3-5 %, ce qui est relativement similaire au pourcentage précédent (Clark, 2020).

De nombreuses données plutôt rassurantes ont été récoltées à propos de l'administration de lamotrigine durant la grossesse. Elle n'est pas tératogène chez les animaux (*Lamotrigine - Grossesse et allaitement*, 2019). Même si l'absence de tératogénicité chez les animaux ne peut

pas être corrélée directement à une absence de tératogénicité chez les hommes, cela est tout de même un bon indicateur.

La lamotrigine n'engendrerait pas de malformations lorsqu'elle est administrée durant la grossesse. Les rares cas de malformations majeures qui ont été rapportés sont des anencéphalies ou des malformations septales ventrales. L'antiépileptique ne semble pas générer de troubles du développement comportemental de l'enfant (Yonkers et al., 2004).

La FDA a publié en 2008 un rapport suggérant un lien entre l'exposition in utero à la lamotrigine et des enfants ayant une fente labiale ou palatine. Cependant, ce lien n'a pu être démontré par d'autres registres de grossesses. Cela est donc resté non cliniquement significatif (Parial, 2015). Si le lien était confirmé, le risque d'accoucher d'un enfant ayant l'anomalie à cause de la prise de lamotrigine durant la période d'organogenèse serait inférieur à 1 % (Ferreira et al., 2013).

Malgré tout, il faut garder à l'esprit que le processus de glucuronidation chez le fœtus et le nouveau-né est immature. Pour ces derniers, l'élimination du thymorégulateur est donc moins efficace. Comme la concentration plasmatique néonatale est similaire à celle de la mère (*Lamotrigine - Grossesse et allaitement*, 2019), il faut être attentif aux symptômes pouvant survenir chez le nouveau-né qui n'éliminerait pas correctement la lamotrigine.

Dans l'idéal, la lamotriginémie de référence devrait être connue avant la conception, ce qui permettrait d'adapter correctement les doses à administrer, compte tenu des variations pharmacocinétiques survenant durant la grossesse et le post-partum. C'est surtout lors du 1^{er} trimestre de la grossesse que la surveillance clinique et plasmatique doit être rigoureuse étant donné que les œstrogènes majorent l'élimination de la lamotrigine. Et finalement, après l'accouchement, le clinicien veillera à revoir les doses à la baisse si cela est nécessaire (*Lamotrigine - Grossesse et allaitement*, 2019).

Même si la lamotrigine n'a pas d'impact réellement avéré sur le développement de l'enfant, il semble judicieux de suivre le neurodéveloppement de ce dernier et son évolution étant donné qu'il aura été exposé in utero à un médicament agissant au niveau neurologique (SNC) (*Lamotrigine - Grossesse et allaitement*, 2019).

La lamotrigine fait donc partie des thymorégulateurs les mieux connus et elle est le traitement le plus adapté durant la grossesse. Elle peut être administrée à n'importe quel stade de la gestation (*Lamotrigine - Grossesse et allaitement*, 2019). Dans le cas où le traitement par ce

thymorégulateur est initié pour la première fois lors de la grossesse, il est recommandé d'augmenter les doses de la façon suivante : administrer 12,5-25 mg durant les 2 premières semaines puis augmenter la dose jusqu'à 50 mg durant les 3^{ième} et 4^{ième} semaines de traitement. Par la suite, la dose sera augmentée de 50 mg par semaine jusqu'à un maximum de 100-400 mg par jour (*Lamotrigine*, s. d.) (Clark, 2020).

3.5 Les antipsychotiques

3.5.1 Généralités

Les indications des antipsychotiques sont relativement nombreuses : schizophrénie, confusion aiguë (en dehors de la démence), troubles du comportement en cas de démence, sevrage éthylique aigu, TB, ... (*Antipsychotiques*, s. d.).

Ils se différencient de par leur affinité pour les Rc, leur degré d'occupation des Rc, leur vitesse de dissociation mais également leurs effets non-négligeables sur d'autres cibles pharmacologiques (Rc sérotoninergiques 5-HT, DA D3/D4 et histaminiques H1 par exemples). Ils ont donc des profils pharmacodynamiques hétérogènes. Certains de ces médicaments ont un effet sédatif via leur activité antihistaminique, ce qui s'avère être utile en cas d'insomnie et d'excitation psychomotrice. Parmi ces derniers, les phénothiazines peuvent être administrées dans la phase aiguë de la manie (Bordet et al., 2019).

Les antipsychotiques ne sont pas dépourvus d'effets indésirables (SEP, troubles métaboliques, effets indésirables anticholinergiques, syndrome malin des antipsychotiques, ...). Ils sont habituellement utilisés sur une courte période de temps et à des doses les plus faibles possible. Dans le cas contraire, s'ils sont utilisés sur le long terme, il faut administrer la dose minimale efficace pour prévenir les dyskinésies tardives (*Antipsychotiques*, s. d.).

3.5.2 Mécanisme d'action

Les antipsychotiques de 1^{ère} génération (appelés « typiques ») agissent par antagonisme des Rc DA D2 (Stahl, 2002).

Après administration, ces médicaments sont répartis dans tout l'encéphale (partie du SNC), ce qui implique qu'ils bloquent les Rc D2 localisés dans les différentes voies DA (voie mésolimbique, mésocorticale, nigrostriée et tubero-infundibulaire). Le blocage des Rc D2 de la voie mésolimbique est responsable des effets thérapeutiques (diminution des symptômes

positifs de la schizophrénie) tandis que le blocage des autres voies provoque plutôt des effets indésirables (Stahl, 2002) :

- majoration des symptômes négatifs et cognitifs par blocage de la voie mésocorticale ;
- SEP et dyskinésies tardives par blocage de la voie nigrostriée ;
- hyperprolactinémie par blocage de la voie tubero-infundibulaire.

En outre, certains antipsychotiques typiques bloquent les Rc cholinergiques de type muscarinique (ce qui induit des symptômes anticholinergiques). Finalement, ils possèdent d'autres cibles pharmacologiques : les Rc adrénérgiques α_1 (ils entraînent ainsi de l'hypotension orthostatique et de la somnolence) et histaminiques H1 (ils provoquent donc de la somnolence et une augmentation du poids corporel) (Stahl, 2002).

Les antipsychotiques de seconde génération (appelés « atypiques ») sont des antagonistes sérotoninergiques 5HT-2A et DA D2. Il faut savoir que la sérotonine possède la capacité d'empêcher la libération de dopamine dans les différentes voies DA, au niveau des terminaisons axonales et des corps cellulaires (Stahl, 2002).

Les antipsychotiques atypiques génèrent moins de SEP. De fait, par antagonisme des Rc 5HT-2A, la libération de dopamine augmente, notamment dans la voie nigrostriée, ce qui atténue l'antagonisme D2. Cela limite donc les SEP et les dyskinésies tardives. De plus, ils sont davantage efficaces sur les signes négatifs dus à la schizophrénie. La voie mésocorticale est impliquée dans les symptômes cognitifs et négatifs de la schizophrénie. Cela est dû à un manque de dopamine dans cette voie. Les antipsychotiques atypiques, bloquent les Rc 5HT-2A, ce qui augmente la libération de dopamine, corrige le déficit DA et améliore les signes cognitifs et négatifs. Enfin, l'hyperprolactinémie induite par certains antipsychotiques atypiques peut être moins importante que celle induite par les antipsychotiques typiques. En effet, ils bloquent de façon équivalente les Rc 5HT-2A et D2 dans la voie tubero-infundibulaire. A noter que la sérotonine stimule la libération de prolactine par interaction avec les Rc 5HT-2A tandis que la dopamine l'inhibe, par interaction avec les Rc D2 (Stahl, 2002).

Certains antipsychotiques atypiques ciblent une gamme plus large de Rc. Chaque molécule vise des sous-types de Rc sérotoninergiques et DA différents (D1, D2, D3, 5HT-1A, 5HT-1D, 5HT-2C, 5HT-3, 5HT-6, 5HT-7) et peut également cibler d'autres systèmes (noradrénérgique, cholinergique, ...), comme le font les antipsychotiques de 1^{ère} génération (Stahl, 2002).

Les antipsychotiques ne sont pas considérés comme étant des thymorégulateurs à part entière. Cependant, ils possèdent des propriétés thymorégulatrices, ces dernières ayant été observées après leurs effets antipsychotiques. Ils ont d'abord été proposés comme traitement adjuvant des TB compte tenu de leurs effets délétères (notamment la dyskinésie tardive) en cas d'utilisation sur le long terme. Cependant, depuis l'arrivée des antipsychotiques de seconde génération, ils peuvent être présentés comme stabilisateurs de l'humeur. Il faut tout de même souligner que dans la pratique courante, ils sont plus fréquemment utilisés en addition des thymorégulateurs « conventionnels » (lithium ou antiépileptiques) (Verdoux, 2013).

Le rôle des antipsychotiques est essentiellement de diminuer les symptômes psychotiques associés aux épisodes maniaques. Cependant, en stabilisant l'humeur, ils peuvent être associés avec les thymorégulateurs dans les formes résistantes du TB (surtout en cas de cycles rapides et d'épisodes mixtes) (Stahl, 2002).

3.5.3 Administration d'antipsychotiques durant la grossesse

Dans un premier temps, les antipsychotiques ont été utilisés pour le traitement des épisodes maniaques. Par la suite, certains antipsychotiques atypiques, tels que l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole et la quétiapine, ont été proposés comme traitement de fond de la bipolarité. Ils permettent de prévenir les épisodes maniaques (Bordet et al., 2019).

Tout comme pour les thymorégulateurs, il est important que la patiente enceinte n'arrête pas brutalement son traitement antipsychotique s'il a été instauré avant le début de la grossesse. Le clinicien doit administrer la dose minimale efficace et doit éviter de combiner plusieurs psychotropes simultanément. Il doit également adapter la posologie en fonction des modifications pharmacocinétiques propres à la grossesse (*Neuroleptiques/antipsychotiques et grossesse*, 2021).

De manière générale, lorsque les antipsychotiques sont administrés durant toute la grossesse et ce, jusqu'à l'accouchement, l'enfant exposé in utero risque d'être atteint de SEP (hypertonie, tremblements, agitation motrice, ...), de sédation ainsi que de signes anticholinergiques (excitation, troubles de la succion, rétention urinaire, ...) (*Antipsychotiques*, s. d.).

Les antipsychotiques de première génération ont été proposés pour contrôler l'agitation et les symptômes psychotiques pouvant accompagner les épisodes maniaques (Stahl, 2002). Ils peuvent être administrés pour le traitement aigu de la manie chez la femme enceinte. Certains cliniciens estiment qu'ils engendrent moins de risques durant la grossesse, en comparaison aux

thymorégulateurs. Ces antipsychotiques peuvent être utilisés dans deux cas de figure : soit en remplacement du lithium ou des antiépileptiques stabilisateurs de l'humeur, soit chez les femmes enceintes ayant arrêté leur traitement à l'annonce de leur grossesse mais ayant des récurrences. La chlorpromazine, antipsychotique phénothiazinique, a été très bien étudiée et peut être administrée durant la grossesse. Cependant, elle n'est pas disponible en Belgique. Faisant également partie des antipsychotiques typiques, l'halopéridol est utilisé dans le traitement de la manie et de l'agitation psychomotrice aiguë associée aux épisodes maniaques. Les données concernant son utilisation durant les trois premiers mois de grossesse sont rassurantes et il y a un recul d'utilisation relativement important (Yonkers et al., 2004). Toutefois, l'halopéridol ne faisant pas partie des antipsychotiques les mieux connus pour la grossesse, le clinicien privilégiera l'utilisation d'antipsychotiques de deuxième génération (*Neuroleptiques/antipsychotiques et grossesse*, 2021).

La quétiapine, l'olanzapine, l'aripiprazole et la rispéridone sont des antipsychotiques de seconde génération pour lesquels de nombreuses données sont disponibles quant à leur utilisation dans le cadre des TB durant la grossesse (*Neuroleptiques/antipsychotiques et grossesse*, 2021). Pour les 4 antipsychotiques, ces données sont rassurantes et ne sont pas inquiétantes en cas d'exposition pendant le 1^{er} trimestre de grossesse.

Ces antipsychotiques atypiques sont capables de traverser le placenta, ce qui explique les SEP et la sédation qu'ils peuvent engendrer chez le nouveau-né. Concernant l'olanzapine, outre les deux effets indésirables cités précédemment, il se peut qu'elle entraîne une augmentation du poids à la naissance (*Etat des connaissances sur l'olanzapine*, 2021). Chez la future mère, elle peut être responsable de sédation et d'hyperglycémie (*Olanzapine - Grossesse et allaitement*, 2021). Cela est également le cas pour la quétiapine, à l'origine en plus de symptômes atropiniques (*Quétiapine - Grossesse et allaitement*, 2021). Finalement, la rispéridone, quant à elle, engendre de façon transitoire chez le nourrisson des trémulations, de la sédation et de l'hypotonie durant les premiers moments de vie (*Etat des connaissances sur la rispéridone*, 2021).

D'après le site Cybele (site belge mettant à disposition des informations sur l'administration des médicaments durant la grossesse et l'allaitement), les données concernant l'aripiprazole sont contraires à ce qu'indique le CRAT. En effet, elles seraient limitées chez les hommes et une toxicité développementale a été démontrée chez les animaux (*Aripiprazole*, 2018). Malgré la mise à jour plus récente dans le CRAT, il convient de rester vigilant quant à l'utilisation de cet antipsychotique durant la grossesse car les informations ne sont pas suffisamment

rassurantes. De plus, dans la pratique clinique, il est préférable de choisir un autre antipsychotique. A noter que si le changement n'est pas envisageable, l'administration d'aripiprazole peut être poursuivie à la dose minimale efficace.

3.6 Les antidépresseurs et benzodiazépines

Les antidépresseurs ont également pour rôle de stabiliser l'humeur étant donné qu'ils ont la capacité de diminuer les épisodes de dépression. Cependant, ils ne sont pas considérés comme étant des thymorégulateurs à proprement parler. Dans le cadre des TB, l'intérêt des antidépresseurs est double : rétablir le manque de stimulation monoaminergique et corriger la diminution de la neurogenèse et des facteurs neurotrophiques (tels que le BDNF), qui assurent la survie et l'entretien des neurones. Le risque de l'emploi d'antidépresseurs, en particulier des tricycliques et de ceux avec un double effet pharmacodynamique, est de provoquer de l'hypomanie (Bordet et al., 2019). C'est pourquoi ils ne peuvent pas être utilisés en monothérapie, comme cela a déjà été évoqué dans le point 3.1.1. Ils ne sont d'ailleurs pas recommandés comme traitement d'entretien du TB.

Ils agissent, entre autres, par inhibition des monoamines oxydases, enzymes responsables de la dégradation de la sérotonine, de la noradrénaline ou de la dopamine ou par inhibition de la recapture des 3 monoamines citées précédemment (Stahl, 2002) (Verdoux, 2013).

L'utilisation d'antidépresseurs doit être évitée chez les femmes enceintes. Cependant, si le traitement s'avère nécessaire, il doit être poursuivi. Pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (fluoxétine, citalopram et sertraline) et les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, imipramine et nortriptyline), les données concernant une utilisation durant les 9 mois de grossesse sont rassurantes. Le risque de malformations cardiaques semble toutefois être majoré en cas de prise de paroxétine ou d'autres ISRS (*Antidépresseurs*, s. d.).

Lorsque l'antidépresseur est poursuivi jusqu'à l'accouchement, les ISRS et d'autres antidépresseurs (tels que la mirtazapine et la venlafaxine) peuvent être sources de difficultés rencontrées par le nouveau-né (problèmes respiratoires, troubles de succion, convulsions, rigidité musculaire, ...). En outre, les antidépresseurs à composante anticholinergique peuvent être responsables de symptômes anticholinergiques chez le nourrisson (*Antidépresseurs*, s. d.).

Quant aux benzodiazépines, elles sont également administrées en supplément des autres traitements spécifiques du TB. Elles n'agissent pas spécifiquement sur les symptômes

maniaques mais elles permettent de contrôler l'agitation et les troubles du sommeil possiblement associés aux TB (*Médicaments des troubles bipolaires*, s. d.). Elles peuvent d'ailleurs avoir de l'intérêt durant la période du post-partum car en régulant le sommeil, elles réduiraient la probabilité de rechutes maniaques (Yonkers et al., 2004).

Les benzodiazépines agissent par modulation des Rc GABA de type A, c'est-à-dire qu'elles majorent l'affinité du GABA pour les Rc et favorisent de ce fait l'entrée d'ions chlorure dans la cellule, ce qui renforce la transmission synaptique inhibitrice.

Tout comme les antidépresseurs, il n'est pas conseillé d'employer des benzodiazépines durant la grossesse, sauf quand elles sont inévitables. Celles ayant une durée d'action courte ou intermédiaire (alprazolam, lorazépam ou oxazépam par exemples) sont privilégiées, à la dose minimale efficace et sur une période limitée le plus possible. Le risque de malformations engendrées par la prise de benzodiazépines durant le 1^{er} trimestre ne semble pas être fortement élevé. Les données à ce sujet demeurent ambiguës. Cependant, si les benzodiazépines sont administrées jusqu'à l'accouchement, elles peuvent causer des manifestations de sevrage (pouvant perdurer pendant plusieurs mois suite à l'accouchement (Cole & Eric, 2010)) ainsi qu'une dépression respiratoire chez le nouveau-né. De plus, ce dernier peut souffrir d'un syndrome nommé le « floppy-infant syndrom » et caractérisé par de l'hypotonie, de l'hypothermie, une diminution des réflexes et des troubles pour téter (*Benzodiazépines*, s. d.). Les symptômes disparaissent en quelques jours (Cole & Eric, 2010).

4. DISCUSSION

Comme cela a été démontré au cours de ce travail, le choix des traitements à administrer aux patientes bipolaires et enceintes est compliqué. Il faudra toujours prendre en compte une multitude de paramètres avant de commencer ou de poursuivre un traitement. Dans cette discussion, l'objectif est de parcourir certains points développés antérieurement et d'exposer quelques situations pouvant être rencontrées dans la pratique clinique.

Lorsque le risque tératogène d'un médicament est connu, il est primordial de le considérer et de trouver une alternative au traitement. Cependant, il se pourrait qu'une patiente traitée bien avant sa grossesse reçoive un médicament, tel que la carbamazépine, antiépileptique responsable de malformations chez le nouveau-né, et que ce médicament soit le seul qui permette de stabiliser son humeur. Le clinicien pourrait envisager de poursuivre l'administration de carbamazépine, au détriment d'un autre thymorégulateur plus sécuritaire pour

le fœtus et au risque d'altérer le développement de l'enfant à naître. Dans le cas contraire, il pourrait décider de stopper le traitement pour administrer un autre thymorégulateur moins toxique pour le fœtus. Le problème, dans ce cas, est le risque de rechute étant donné que la maladie de la mère était mieux contrôlée par la carbamazépine. *Dès lors, est-il préférable d'administrer un médicament connu pour sa toxicité envers le fœtus mais évitant les rechutes lors de la grossesse ou d'administrer le traitement le plus sûr pour le fœtus au risque d'hospitaliser la patiente jusqu'à l'accouchement afin de la suivre scrupuleusement ?*

Le cas expliqué ci-dessus prouve que les décisions ne sont pas constamment noires ou blanches. D'où la nécessité de toujours contrebalancer les bénéfices du traitement pour la mère et les risques encourus par le fœtus.

Cette problématique peut également se rencontrer lorsqu'une patiente traitée par carbamazépine décide d'allaiter. Le CRAT recommande l'arrêt de la carbamazépine lors de la période d'allaitement afin de choisir un autre thymorégulateur. Cette recommandation est motivée par le risque d'une atteinte hépatique transitoire du nourrisson allaité. Le clinicien peut opter pour de l'olanzapine, de la quétiapine ou de la rispéridone, d'autres médicaments ayant pour fonction de stabiliser l'humeur. Cette option serait la plus sûre pour le nouveau-né. Mais il se peut que le TB soit traité par la carbamazépine et ce, malgré la décision d'allaitement (*Carbamazépine dans les troubles bipolaires*, 2020). Le psychiatre, dans cette situation, est confronté à deux choix : continuer l'administration de carbamazépine, compte tenu des effets indésirables pour le nouveau-né allaité ou recommander l'arrêt de l'allaitement, malgré les convictions de la mère et tous les bienfaits d'un allaitement maternel.

Si l'on se penche maintenant sur les changements de la pharmacocinétique des médicaments durant la grossesse, le lithium est un thymorégulateur qui reflète bien les difficultés rencontrées par le clinicien au vu de sa fenêtre thérapeutique très étroite. Si ses concentrations plasmatiques sont modifiées en raison des changements physiologiques survenant durant la grossesse, le clinicien pourrait se demander si c'est finalement le traitement le plus approprié ou non pour une patiente enceinte. Si les concentrations en lithium sont infra-thérapeutiques, la patiente enceinte pourrait passer d'un état euthymique à un état dépressif ou maniaque. Dans le cas contraire, si les concentrations sont supra-thérapeutiques, ce sont les effets indésirables du lithium, notamment au niveau rénal, qui peuvent se manifester. Il semble être plus que nécessaire de mesurer la lithémie. Le pharmacien peut avoir son rôle à jouer dans cette situation : il doit vérifier l'état thymique de sa patiente enceinte et bipolaire, insister sur le contrôle de la lithémie, détecter des changements d'humeur et établir le lien éventuel entre la

grossesse et les modifications physiologiques pouvant altérer les concentrations thérapeutiques en lithium.

S'il y a bien un point important à souligner, c'est le suivant : un travail clinique de prévention est primordial, que ce soit chez le psychiatre, le médecin traitant ou à la pharmacie lors de la délivrance des traitements. Analyser de façon individuelle les risques et bénéfices apportés par une médication lors de la grossesse s'avère être nécessaire pour la prise en charge du TB. L'intérêt de la médication est de diminuer les probabilités de récurrences, que ce soit pendant la grossesse ou suite à l'accouchement, afin d'éviter que la mère ne se mette en danger elle-même ou qu'elle puisse nuire à la santé de son bébé. D'où l'importance de choisir le traitement le plus approprié.

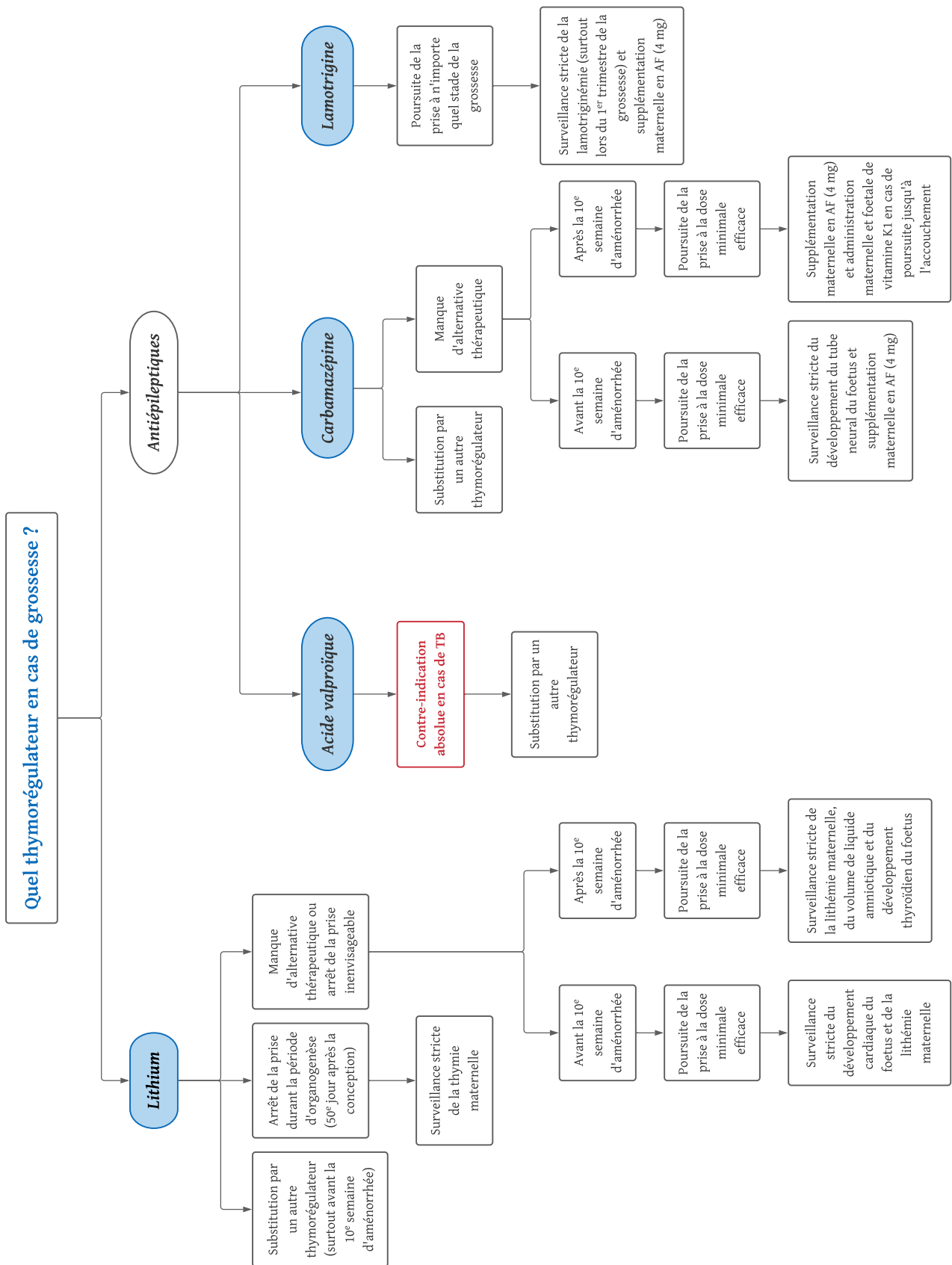
Dans le cadre des TB, l'acide valproïque est contre-indiqué durant la grossesse. Cela sous-entend que toute prise doit être stoppée avant la conception et immédiatement à n'importe quel stade de la grossesse. Si l'on suit les recommandations, il faudra substituer le traitement par un autre thymorégulateur, la lamotrigine étant la plus adaptée. Si l'état thymique de la future maman n'est pas contrôlé de façon optimale par les autres thymorégulateurs, une hospitalisation devrait être envisagée pour éviter tout danger, que ce soit pour la patiente ou pour son bébé. Suite à l'accouchement, le traitement par acide valproïque devra être restauré, d'autant plus que le risque de rechute est majoré durant la période du post-partum.

L'administration de thymorégulateurs durant la grossesse est davantage complexifiée dans la situation suivante : la patiente bipolaire pourrait souffrir de comorbidités, c'est-à-dire d'autres pathologies supplémentaires à la maladie primaire, étant la bipolarité dans ce cas-ci. Cela complique le choix de la médication car la patiente doit être traitée pour l'ensemble de ses troubles. Le traitement de la bipolarité induit un contexte qui est aussi à prendre en charge. Parmi les pathologies chroniques associées à la grossesse, le diabète et l'hypertension doivent être suivis scrupuleusement durant les 9 mois. Le médecin ainsi que le pharmacien doivent être attentifs aux traitements administrés pour contrôler ces comorbidités. Des interactions médicamenteuses ne sont pas à négliger. Par exemple, il est connu que les antipsychotiques peuvent diminuer la tension artérielle. Si la patiente enceinte est sous traitement antihypertenseur, un risque d'hypotension est bel et bien présent. L'hypotension pourrait être la cause d'une chute, potentiellement grave pour la santé de la mère et de l'enfant à naître. D'autres comorbidités sont associées à la grossesse. Le but n'est pas de toutes les passer en revue mais plutôt de souligner leur existence et l'importance de ne pas les sous-estimer en se focalisant uniquement sur le TB.

Le CRAT est un site d'information tout à fait approprié dans la pratique clinique de tous les jours. Il permet de guider des décisions thérapeutiques en mettant à disposition des données claires, résumées et mises à jours sur les thymorégulateurs autorisés ou non lors de la grossesse. C'est un des sites les plus utilisés dans la pratique courante et ce, pour d'autres pathologies que le TB. Les recommandations que ce site émet peuvent être suivies par les cliniciens qui se retrouvent face à une patiente bipolaire et enceinte. En Belgique, il existe un site équivalent, étant le site Cybele. Ce dernier est également approprié pour se renseigner rapidement à propos de la tératogénicité des stabilisateurs de l'humeur mais il est moins souvent mis à jour. Néanmoins, les informations disponibles sont également précises et claires pour le clinicien.

Afin de guider facilement le clinicien dans son choix de thymorégulateur, un arbre décisionnel (Figure 4) se trouve ci-après.

Figure 4 : Arbre décisionnel guidant le choix du thymorégulateur adapté à la grossesse



5. CONCLUSION

Le TB, autrement nommé « psychose maniaco-dépressive », est une pathologie dans laquelle le patient oscille entre des épisodes maniaques, dépressifs, hypomaniaques ou mixtes. Un traitement sur le long-terme doit être instauré afin d'atteindre un état euthymique.

Chez les femmes enceintes, le choix du traitement thymorégulateur se complique. En effet, de nombreux paramètres sont à prendre en compte, tout en gardant comme objectifs une stabilisation de la pathologie de la mère et une minimisation des effets nocifs vis-à-vis du fœtus. Si la détermination du pouvoir tératogène et l'évaluation de la balance bénéfices-risques des molécules administrées à la future maman constituent d'importants facteurs à considérer, il en est de même pour l'adaptation de la posologie et des traitements étant dépendante des variations pharmacocinétiques dues à la grossesse.

Après avoir consulté la littérature scientifique, il en ressort les recommandations suivantes. Malgré qu'il soit largement prescrit en première intention, le lithium doit idéalement être substitué par un autre thymorégulateur durant le 1^{er} trimestre de grossesse, pour cause, majoritairement, de troubles cardiaques survenant chez le nouveau-né. Le contrôle de la lithémie maternelle durant la grossesse s'avère être relativement complexe.

Concernant les antiépileptiques, l'acide valproïque est contre-indiqué à n'importe quel stade de la grossesse en raison de son haut potentiel tératogène. La carbamazépine, quant à elle, est administrée en absence d'alternatives thérapeutiques, préférentiellement après la 10^{ième} semaine d'aménorrhée. De fait, le risque d'anomalies congénitales est significatif, ces dernières étant surtout localisées au niveau du tube neural. L'antiépileptique étant le plus adapté aux femmes enceintes est la lamotrigine. Elle peut être initiée à n'importe quel trimestre de la grossesse, en veillant à l'adaptation correcte de sa posologie.

Finalement, si l'on se penche sur les thymorégulateurs au sens large et que l'on considère les antipsychotiques comme stabilisateurs de l'humeur, la rispéridone, la quétiapine et l'olanzapine sont les molécules les plus adaptées aux femmes enceintes.

Derrière toutes ces recommandations pharmacologiques, se posent des questions éthiques autour des risques à prendre pour la mère ou pour l'enfant : « *est-il plus judicieux de risquer une décompensation maternelle potentielle pour une sécurité pharmacologique/physiologique maximale du bébé, ou faut-il plutôt risquer de devoir monitorer un bébé avec des risques de malformations et de symptômes de sevrages médicamenteux après la naissance, mais assurer une stabilité maximale de la thymie maternelle ?* ».

6. APPROCHE METHODOLOGIQUE

M'étant inscrite dans la « Finalité Spécialisée » et plus précisément dans l'option « Délivrance », j'ai eu l'occasion de suivre des cours ayant insisté sur l'importance d'adapter la délivrance de médicaments en fonction de la population de patients rencontrée. De ce fait, j'ai souhaité me focaliser sur la population de femmes enceintes. Après avoir ciblé cette catégorie de patients et effectué quelques recherches sur internet, j'ai décidé d'aborder le TB car j'ai pris conscience de la difficulté d'ajustement des traitements durant la grossesse. En concertation avec ma promotrice, Madame Koener, j'ai finalement choisi d'orienter mon sujet sur la prise de thymorégulateurs.

Afin de réaliser ce travail de recherche, je me suis documentée par l'intermédiaire de plusieurs types de sources. Les sites ScienceDirect et PubMed sont les deux sites que j'ai utilisé le plus fréquemment. Ils m'ont permis de lire différents articles scientifiques, afin de consulter les recommandations de la littérature. Pour savoir si j'inclus/exclus tel ou tel article, j'ai vérifié, dans un premier temps, de quand date l'article afin de me baser sur des informations qui sont récentes. Etant donné que je souhaitais réaliser une revue des thymorégulateurs permettant d'optimiser la prise en charge thérapeutique de la bipolarité durant la grossesse, il est important de citer dans mon travail des éléments qui sont d'actualité. J'ai vérifié également la pertinence de l'article. Ce dernier doit porter essentiellement sur les thèmes suivants : la bipolarité, la grossesse et les thymorégulateurs (MeSH). Un autre élément essentiel pour le choix d'un article était la cohérence de son information par rapport aux autres articles que j'ai sélectionnés ultérieurement.

Je me suis principalement référée au site CRAT qui fournit des informations sur les médicaments ayant des propriétés tératogènes, comme c'est le cas de certains thymorégulateurs. Ce site est mis à jour de manière relativement fréquente. Le CRAT est un outil de référence pour les cliniciens impliqués dans la prise en charge thérapeutique des patientes durant la grossesse. Le site Cybele m'a apporté également des données pertinentes sur les thymorégulateurs. Finalement, le CBIP, outil de référence, m'a été d'une grande aide.

Réalisant une revue de la littérature scientifique, j'ai pris pour parti de consulter de nombreuses sources différentes afin de confronter les informations s'y trouvant.

7. BIBLIOGRAPHIE

Articles et livres

- American Psychiatric Association. (2015). DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (5e édition). pp. 145-158. Elsevier Masson.
- Barone, M. (2017). Valproate et grossesse : Connaissances et pratiques en pharmacie d'officine [Université de Bordeaux].
- Bellet, F., Joannet, B., Marsille, F., Mounier, G., Guy, C., & Beyens, M.-N. (2013). Médicaments et grossesse : Ce que doit savoir le pharmacien d'officine. **Actualités Pharmaceutiques**, 52(529), 18-25.
- Bénevent, J., & Lacroix, I. (2019). Prise médicamenteuse et grossesse, évaluer la balance bénéfico-risque. **Actualités Pharmaceutiques**, 58(588), 21-27.
- Bordet, R., Carton, L., Deguil, J., & Dondaine, T. (2019). Neuropsychopharmacologie. pp. 201-213. Elsevier Masson.
- Bourgeois, M.-L. (2014). Les troubles bipolaires. Lavoisier. p. 34 et p. 47.
- Bowden, C. L., & Singh, V. (2005). Valproate in bipolar disorder : 2000 onwards. **Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum**, 426, 13-20.
- Broglin, D. (2001). Mécanismes d'action des nouveaux médicaments antiépileptiques. **La Lettre du Neurologue**, V(9), 385-390.
- Clark, C. T. (2020). Psychotropic drug use in perinatal women with bipolar disorder. **Seminars in Perinatology**, 44(3), 151230.
- Clark, C. T., Klein, A. M., Perel, J. M., Helsel, J., & Wisner, K. L. (2013). Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. **The American Journal of Psychiatry**, 170(11), 1240-1247.
- Cole, P., & Eric, C. (2010). Risques et bénéfices du traitement de la maladie bipolaire pendant la grossesse. **Louvain médical**, 129, 186-193.
- Epstein, R. A., Moore, K. M., & Bobo, W. V. (2015). Treatment of bipolar disorders during pregnancy : Maternal and fetal safety and challenges. **Drug, Healthcare and Patient Safety**, 7, 7-29.
- Ferreira, E., Martin, B., & Morin, C. (2013). Grossesse et allaitement : Guide thérapeutique. pp. 47-66, 73-83, 920-938 et 1045-1054. Éditions du CHU Sainte-Justine.
- Jones, I., Chandra, P. S., Dazzan, P., & Howard, L. M. (2014). Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. **The Lancet**, 384(9956), 1789-1799.
- Kim, Y.-K., Jung, H.-G., Myint, A.-M., Kim, H., & Park, S.-H. (2007). Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, 104(1), 91-95.

- Lurson, S., Pirson, O., Constant, E., & Seghers, A. (2006). Prise en charge du trouble bipolaire pendant la grossesse. **Louvain médical**, 125(8), 299-310.
- Malhi, G. S., Tanius, M., Das, P., Coulston, C. M., & Berk, M. (2013). Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder. **CNS Drugs**, 27(2), 135-153.
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. **The Lancet**, 396(10265), 1841-1856.
- Noam, A., Bernstein, M., Boucher, F., Rieder, M., Parker, L., Société canadienne de pédiatrie, & Comité de pharmacologie et des substances dangereuses. (2016). Le folate et les anomalies du tube neural : Le rôle des suppléments et des aliments enrichis. **Paediatrics & Child Health**, 21(3), 150-154.
- Oruch, R., Elderbi, M. A., Khattab, H. A., Pryme, I. F., & Lund, A. (2014). Lithium : A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. **European Journal of Pharmacology**, 740, 464-473.
- Parial, S. (2015). Bipolar disorder in women. **Indian Journal of Psychiatry**, 57(Suppl 2), S252-S263.
- Sharma, V., & Pope, C. J. (2012). Pregnancy and Bipolar Disorder : A Systematic Review. **The Journal of clinical psychiatry**, 73(11), 0-0.
- Sills, G. J., & Rogawski, M. A. (2020). Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. **Neuropharmacology**, 168, 107966.
- Stahl, S. M. (2002). Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. pp. 143-145, 200-205, 266-271 et 401-424. Flammarion Médecine.
- Taylor, C. L., Broadbent, M., Khondoker, M., Stewart, R. J., & Howard, L. M. (2018). Predictors of severe relapse in pregnant women with psychotic or bipolar disorders. **Journal of Psychiatric Research**, 104, 100-107.
- Verdoux, H. (2013). Les médicaments psychotropes : Les thymorégulateurs. Lavoisier.
- Wesseloo, R., Kamperman, A. M., Munk-Olsen, T., Pop, V. J., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2016). Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis : A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Psychiatry**, 173(2), 117-127.
- Wisner, K. L., Sit, D., O'Shea, K., Bogen, D. L., Clark, C. T., Pinheiro, E., Yang, A., & Ciolino, J. D. (2019). Bipolar disorder and psychotropic medication : Impact on pregnancy and neonatal outcomes. **Journal of Affective Disorders**, 243, 220-225.
- Yonkers, K. A., Wisner, K. L., Stowe, Z., Leibenluft, E., Cohen, L., Miller, L., Manber, R., Viguera, A., Suppes, T., & Altshuler, L. (2004). Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period. **American Journal of Psychiatry**, 161(4), 608-620.

Sites internet

- « Résumé des caractéristiques du produit - Camcolit[®] ». *Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)*. [En ligne]. (Février 2020). <https://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=fr> (Page consultée le 22 décembre 2021).
- « Résumé des caractéristiques du produit - Depakine[®] ». *Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)*. [En ligne]. (20 septembre 2021). <https://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=fr> (Page consultée le 6 août 2021).
- « Résumé des caractéristiques du produit - Lamictal[®] ». *Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)*. [En ligne]. (Juillet 2021). <https://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=fr> (Page consultée le 20 septembre 2021).
- « Résumé des caractéristiques du produit - Tegretol[®] ». *Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)*. [En ligne]. (Septembre 2020). <https://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=fr> (Page consultée le 19 septembre 2021).
- « Valproate : Connaissance des risques associés à la prise pendant la grossesse - Résultats de l'enquête 2018 de l'AFMPS ». *Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)*. [En ligne]. (s. d.). https://www.afmps.be/fr/news/valproate_connaissance_des_risques_associes_a_la_prise_pendant_la_grossesse_resultats_de (Page consultée le 4 octobre 2021).
- « Acide valproïque ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (s. d.). <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8730&view=pvt&vmppgroup=31807> (Page consultée le 6 août 2021).
- « Antidépresseurs ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (s. d.). <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=7997> (Page consultée le 7 janvier 2022).
- « Antipsychotiques ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (s. d.). <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?matches=d%E2%80%99%7Cantipsychotiques%7Cd%E2%80%99antipsychotiques&frag=7799> (Page consultée le 21 décembre 2021).
- « Benzodiazépines ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (s. d.). <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=7476> (Page consultée le 8 janvier 2022).
- « Carbamazépine ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (s. d.). https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8821&view=pvt&vmpp_group=5165 (Page consultée le 19 septembre 2021).
- « Folia - Acide valproïque et risque tératogène : Mesures supplémentaires pour éviter l'exposition in utero ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (2018). <https://www.cbip.be/fr/foalias?year=2018> (Page consultée le 8 août 2021).

- « Folia - Question de lecteur : Jusque quand l'acide folique doit-il être utilisé pendant la grossesse ? ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (Août 2019). https://www.cbip.be/fr/articles/que_ry?number=F46F08C (Page consultée le 26 décembre 2021).
- « Folia - Risque avec l'acide valproïque et d'autres antiépileptiques pendant la grossesse ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (2015). <https://www.cbip.be/fr/articles/2313?folia=2260&matches=réévaluation%7Cl'acide%7Cvalproïque> (Page consultée le 8 août 2021).
- « Lamotrigine ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (s. d.). https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8755&view=pvt&vmp_group=18440 (Page consultée le 20 septembre 2021).
- « Médicaments des troubles bipolaires ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (s. d.). <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=17996&matches=Troubles%7Cbipolaires%7Ctroubles> (Page consultée le 21 décembre 2021).
- « Sels de lithium ». *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)*. [En ligne]. (s. d.). <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8276> (Page consultée le 21 décembre 2021).
- « Acide valproïque/divalproate/valpromide dans les troubles bipolaires ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (26 mars 2019). https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=651 (Page consultée le 20 septembre 2021).
- « Carbamazépine dans les troubles bipolaires ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (18 février 2020). http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=646 (Page consultée le 16 août 2021).
- « Etat des connaissances sur l'acide valproïque ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (26 mars 2019). https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52 (Page consultée le 20 septembre 2021).
- « Etat des connaissances sur l'olanzapine ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (10 mars 2021). https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=166 (Page consultée le 29 décembre 2021).
- « Etat des connaissances sur la rispéridone ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (10 mars 2021). https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=154 (Page consultée le 29 décembre 2021).
- « Etat des connaissances sur le lithium ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (28 novembre 2019). https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=361 (Page consultée le 22 décembre 2021).
- « Lamotrigine - Grossesse et allaitement ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (26 novembre 2019). https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=618 (Page consultée le 22 décembre 2021).

- « Les médicaments dangereux durant la grossesse ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (23 mars 2021). https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742 (Page consultée le 4 juillet 2021).
- « Lithium - Grossesse et allaitement ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (28 novembre 2019). <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lithium> (Page consultée le 22 décembre 2021).
- « Médicaments et grossesse ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (15 octobre 2019). https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24 (Page consultée le 4 juillet 2021).
- « Neuroleptiques/antipsychotiques et grossesse ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (10 mars 2021). https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=115 (Page consultée le 27 décembre 2021).
- « Olanzapine - Grossesse et allaitement ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (10 mars 2021). https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=125 (Page consultée le 29 décembre 2021).
- « Quétiapine - Grossesse et allaitement ». *Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT)*. [En ligne]. (10 mars 2021). https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=956 (Page consultée le 29 décembre 2021).
- « Aripiprazole ». *CYBELE*. [En ligne]. (14 juillet 2018). <https://www.cybele.be/indexlist.php?MasterId=1378&Substance=ARIPIPRAZOLE> (Page consultée le 31 décembre 2021).
- « Valproic Acid (Code C29536) ». *National Cancer Institute (NCI)*. [En ligne]. (26 juillet 2021). https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C29536 (Page consultée le 8 août 2021).
- « Qu'est-ce que la neuroplasticité ? ». *Neuro-concept*. [En ligne]. (21 octobre 2020). <https://www.neuro-concept.ca/fr/quest-ce-que-la-neuroplasticite/> (Page consultée le 15 août 2021).

8. ANNEXES

Annexe 1 : Stabilisateurs de l'humeur autorisés ou non durant l'allaitement.

<i>STABILISATEUR DE L'HUMEUR</i>	<i>ADMINISTRATION EN CAS D'ALLAITEMENT</i>	<i>COMMENTAIRES</i>
Lithium	Non	Effets indésirables survenant possiblement chez l'enfant allaité : hypotonie, sédation, cyanose, augmentation de l'urémie, ... (<i>Lithium - Grossesse et allaitement, 2019</i>).
Acide valproïque	Oui	Passage de l'acide valproïque dans le lait maternel extrêmement faible (<i>Acide valproïque/divalproate/valpromide dans les troubles bipolaires, 2019</i>).
Carbamazépine	A éviter	<p>Effets indésirables survenant possiblement chez l'enfant allaité : risque d'atteinte hépatique transitoire (<i>Carbamazépine dans les troubles bipolaires, 2020</i>).</p> <p>Privilégier l'administration d'un autre traitement stabilisant l'humeur : antipsychotiques (olanzapine, quétiapine, rispéridone) (<i>Carbamazépine dans les troubles bipolaires, 2020</i>).</p> <p>En cas de poursuite du traitement par carbamazépine durant l'allaitement : surveillance stricte de l'enfant (examen clinique, dosage plasmatique en carbamazépine et examen hépatique) (<i>Carbamazépine dans les troubles bipolaires, 2020</i>).</p>
Lamotrigine	Envisageable	<p>Effets indésirables survenant possiblement chez l'enfant allaité : élévation réversible des transaminases, somnolence, toxicité hépatique et cutanée (<i>Lamotrigine - Grossesse et allaitement, 2019</i>).</p> <p>En cas de poursuite du traitement par lamotrigine durant l'allaitement : surveillance stricte de l'enfant (examen clinique, dosage plasmatique en lamotrigine et dosage des transaminases) (<i>Lamotrigine - Grossesse et allaitement, 2019</i>).</p>

Antipsychotiques	Oui (Olanzapine, rispéridone, quéliapine, halopéridol)	Effets indésirables survenant possiblement chez l'enfant allaité : sédation, agitation, SEP, effets anticholinergiques (<i>Antipsychotiques</i> , s. d.). Au vu du manque de données concernant l'administration d'aripiprazole durant l'allaitement, éviter ce traitement chez les femmes allaitantes (<i>Aripiprazole</i> , 2018).
------------------	--	---

Tableau 1 : Administration de stabilisateurs de l'humeur durant l'allaitement

Annexe 2 : Modifications physiologiques des paramètres pharmacocinétiques lors de la grossesse.

<i>PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES</i>	<i>CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES</i>	<i>CHANGEMENTS PHARMACOCINETIQUES</i>	<i>THYMO-REGULATEURS POTENTIELLEMENT AFFECTES</i>	
Absorption gastro-intestinale	↑ Transit gastro-intestinal	↑ Du temps maximal (T_{max}) et ↓ de la concentration maximale (C_{max})		
	↓ Motilité gastro-intestinale	↑ Absorption	Tous	
		↓ Absorption	Carbamazépine	
	↑ Flux sanguin gastro-intestinal	↑ Absorption		
	↑ pH gastrique	↑ Ionisation et ↓ absorption des acides faibles		Acide valproïque
		↓ Ionisation et ↑ absorption des bases faibles		
	Nausées et vomissements ++	↓ Absorption ↓ C_{max}		Antiépileptiques et lithium
↓ Vd (déshydratation)			Lithium	
Transcutanée	↑ Perfusion cutanée	↑ Absorption		

	↑ Hydratation de la peau	↑ Concentration totale	
Pulmonaire	↑ Flux sanguin pulmonaire Hyperventilation	↑ Absorption	
Vd	↑ Volume d'eau corporelle totale ↑ Volume plasmatique, liquide amniotique, placenta	↑ Vd des médicaments hydrosolubles ↓ C _{max}	
	↑ Masse adipeuse	↑ Vd des médicaments liposolubles ↓ C _{max}	
Liaison protéique	↓ Albumine ↓ Alpha-glycoprotéine acide ↓ Capacité à lier les médicaments	↓ Concentration totale ↑ Fraction libre ↑↓ Effet pharmacologique en fonction des particularités pharmacocinétiques du médicament ↑ Vd	Acide valproïque, carbamazépine, lamotrigine
	↑ Thyroglobuline	↓ Fraction libre	
Métabolisme hépatique	↑ Flux hépatique	↑ Clairance des médicaments à coefficient d'extraction élevé	
	↑ Progestérone	↑ Activité CYP2C9 ↑ Clairance totale (1 ^{er} , 2 ^{ième} et 3 ^{ième} trimestre) ↑ Clairance intrinsèque	
	↑ Oestrogène	↓ Activité CYP2C19 ↓ Clairance (2 ^{ième} et 3 ^{ième} trimestre)	
↑ Activité CYP2A6 ↑ Clairance (2 ^{ième} et 3 ^{ième} trimestre)			

		↑ Activité des UGT ↑ Clairance	Lamotrigine (UGT1A4, UGT2B7)
	Facteur étiologique inconnu	↑ Activité CYP3A4 ↑ Clairance (1 ^{er} , 2 ^{ième} et 3 ^{ième} trimestre)	Carbamazépine
		↑ Activité CYP2D6 ↑ Clairance (3 ^{ième} trimestre)	
		↓ Activité CYP1A2 ↑ T _{1/2} ↓ Clairance (1 ^{er} , 2 ^{ième} et 3 ^{ième} trimestre)	
Élimination rénale	↑ Flux sanguin rénal ↑ Taux de filtration glomérulaire	↑ Clairance (1 ^{er} , 2 ^{ième} et 3 ^{ième} trimestre)	Lithium
	↑ Sécrétion	↑ Clairance (2 ^{ième} et 3 ^{ième} trimestre)	
Élimination biliaire	↑ Oestrogène Cholestase	↓ Clairance des médicaments éliminés par la voie biliaire	

Tableau 2 : Tableau sur les modifications physiologiques des paramètres pharmacocinétiques lors de la grossesse adapté du livre *Grossesse et allaitement : Guide thérapeutique* (2^{ième} édition), pages 82-83

Ferreira, E., Martin, B., & Morin, C. (2013). *Grossesse et allaitement. Guide thérapeutique 2e. Éditions du CHU Sainte-Justine.*

Annexe 3 : Effets du lithium sur les systèmes de seconds messagers.

<i>CIBLE DU LITHIUM</i>	<i>ROLE DE LA CIBLE DANS LA SIGNALISATION CELLULAIRE</i>	<i>MODIFICATIONS DUES AU TB</i>	<i>EFFET(S) DU LITHIUM SUR LA CIBLE</i>
AC et AMPc	L'AC et l'AMPc sont activés par transmission monoaminergique.	La sensibilité du système est modifiée. Cela entraîne la modulation de la	Modulation de la neurotransmission, en augmentant les taux d'AC et d'AMPc.

	Cela stimule les seconds messagers qui régulent la neurotransmission.	neurotransmission excitatrice.	
SMIT	Responsable de la régulation de l'entrée d'inositol dans la cellule.	Up-régulé en cas de TB de type I.	Inhibe l'expression et l'activité du SMIT, limitant ainsi le transport dans la cellule et contribuant à l'épuisement de l'inositol intracellulaire.
ImPase et IPPase	Il s'agit d'enzymes jouant un rôle dans la synthèse de myoinositol.	Augmentation en cas de manie et de dépression.	Inhibition directe de l'ImPase et de l'IPPase.
PKC	Module la transmission pré- et post-synaptique.	Augmentation en cas de manie.	Inhibe la PKC ce qui réduit la transmission excitatrice.
MARCKS	Cible en aval de la PKC, responsable de la libération de neurotransmetteurs.	Augmentation en cas de manie.	Inhibe directement MARCKS et indirectement par son action sur la PKC.
BDNF et Bcl-2	Protéines neuroprotectrices activées par le CREB, qui est une cible en aval de l'AC et de l'AMPc.	Diminution en cas de TB.	Augmente les niveaux de BDNF et de Bcl-2 suite à l'activation du CREB, grâce aux actions du lithium sur l'AMPc.
GSK-3	Régulation de la synthèse de glycogène, de la transcription des gènes, de la plasticité synaptique, de la structure cellulaire, ...	Dérégulation en cas de TB.	Inhibe directement GSK-3, ce qui active ensuite la voie neuroprotectrice Akt.

Tableau 3 : Tableau des effets du lithium sur les systèmes de seconds messagers adapté de l'article de revue *Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder*, pages 20-21

Malhi, G. S., Taniou, M., Das, P., Coulston, C. M., & Berk, M. (2013). *Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder*. *CNS Drugs*, 27(2), 135-153.

Annexe 4 : Résultats de l'enquête menée par l'AFMPS sur la connaissance des risques provoqués par la prise d'acide valproïque durant la grossesse

« Valproate : Connaissance des risques associés à la prise pendant la grossesse - Résultats de l'enquête 2018 de l'AFMPS ». Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). [En ligne]. (s. d.). https://www.afmps.be/fr/news/valproate_connaissance_des_risques_associes_a_la_prise_pendant_la_grossesse_resultats_de (Page consultée le 4 octobre 2021).

Figure 5 : Répartition de l'âge des participantes

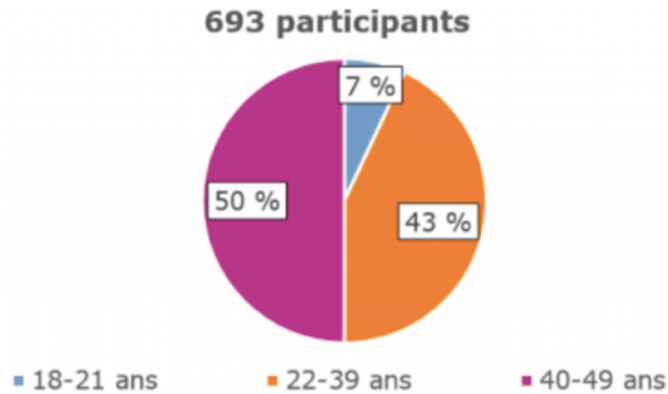


Figure 6 : Relevance d'un traitement par acide valproïque

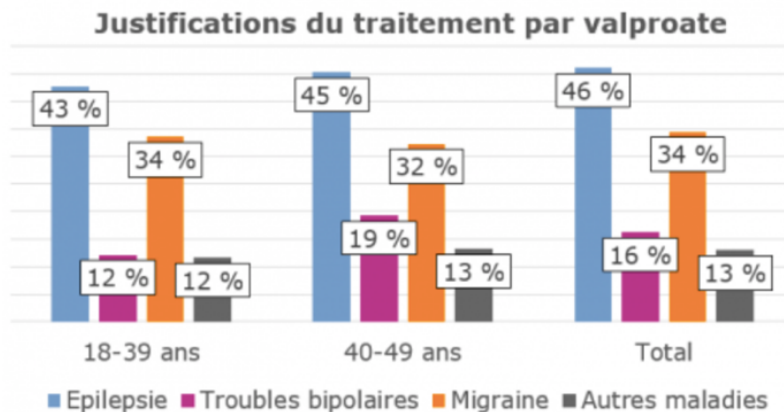
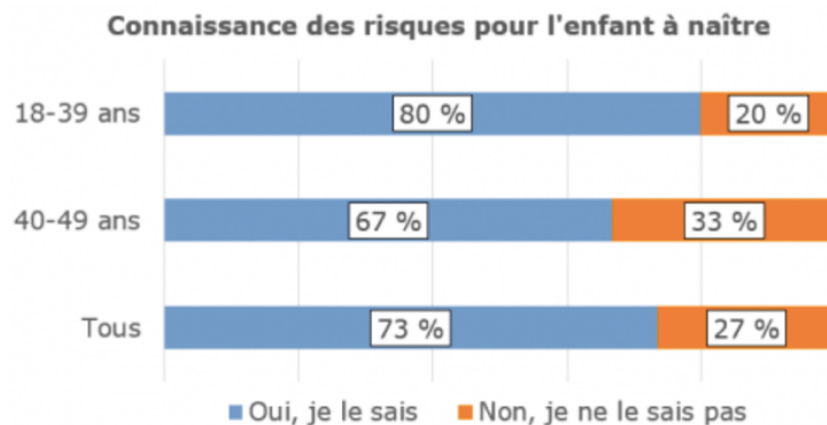


Figure 7 : Etat des connaissances des patientes sur les risques de l'acide valproïque



Contrôler la bipolarité chez les femmes enceintes n'est pas une tâche aisée. En effet, certains thymorégulateurs, habituellement utilisés pour traiter la pathologie, peuvent être tératogènes. C'est notamment le cas de l'acide valproïque, un antiépileptique administré pour prévenir et traiter les épisodes maniaques. Ce médicament peut entraîner des malformations congénitales, ce qui suppose donc de le suspendre pendant les 9 mois de grossesse. Or, arrêter brusquement un traitement par crainte de potentiels effets délétères chez l'enfant peut provoquer une décompensation du trouble bipolaire de la patiente enceinte. Ces considérations illustrent toute la complexité du choix entre une exposition du fœtus à la pathologie maternelle et une exposition de ce dernier à des médicaments pouvant lui être toxiques.

Dès lors, une question se pose : « *compte tenu de la balance bénéfices-risques (tant pour le fœtus que pour la mère), quels sont les thymorégulateurs adaptés à la prise en charge de la bipolarité durant la grossesse ?* ».

L'objectif de ce travail est de détailler les spécificités des thymorégulateurs, tout en abordant d'autres classes de médicaments indiquées dans le traitement du trouble bipolaire, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique de cette pathologie durant la grossesse, en suivant les recommandations de la littérature scientifique.

Dans un premier temps, il est nécessaire de définir la bipolarité et brièvement, d'expliquer les enjeux de la pathologie durant la grossesse mais également durant le post-partum, une période où le risque de décompensation de la maladie est plus élevé. La deuxième partie de ce travail est focalisée sur l'administration de médicaments durant la grossesse. Pour terminer, les grandes catégories de thymorégulateurs seront caractérisées afin de déterminer les intérêts et risques des molécules stabilisatrices de l'humeur pour le fœtus.

Controlling bipolarity in pregnant women is not an easy task. Indeed, some thymoregulators, usually used to treat the condition, can be teratogenic. This is particularly the case with valproic acid, an anti-epileptic drug administered to prevent and treat manic episodes. This drug can cause congenital malformations, which means that it must be suspended during the 9 months of pregnancy. However, abruptly stopping treatment for fear of potential deleterious effects on the child may lead to decompensation of the pregnant patient's bipolar disorder. These considerations illustrate the complexity of the choice between exposing the fetus to the maternal pathology and exposing it to drugs that may be toxic to it.

The question then arises: "*given the benefit-risk balance (both for the fetus and the mother), which are the suitable thymoregulators for the management of bipolarity during pregnancy?*".

The objective of this work is to detail the specificities of thymoregulators, while addressing other classes of drugs indicated in the treatment of TB, in order to optimize the therapeutic management of this pathology during pregnancy, following the recommendations of the scientific literature.

Firstly, it is necessary to define bipolarity and briefly explain the issues of the pathology during pregnancy but also during the postpartum period, a period during which the risk of decompensation of the disease is higher. The second part of this paper focuses on the administration of medication during pregnancy. Finally, the main categories of thymoregulators will be characterized in order to determine the interests and risks of mood stabilizing molecules for the fetus.