

2012-2013

**Thèse**

Pour le

**Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

**PRISE EN CHARGE  
DE LA FEMME  
SCHIZOPHRENE  
PENDANT SA  
GROSSESSE**

**Meunier Jessica**

Sous la direction de Mme Dib Rima et  
Mme Pech Brigitte

Membres du jury

**Duval/Olivier** | Président

**Dib/Rima** | Directeur

**Pech/Brigitte** | Directeur

**Nordström-Schüler/Sylvie** | Membre

Soutenu publiquement le :  
16 12 2013  
1



UFR SCIENCES  
PHARMAÉUTIQUES  
ET INGÉNIÉRIE  
DE LA SANTÉ

# Liste des enseignants

## Année Universitaire 2012~2013

---

### **PROFESSEURS**

BENOIT Jean-Pierre  
DUVAL Olivier  
JARDEL Alain  
LAGARCE Frédéric  
MARCHAIS Véronique  
PASSIRANI Catherine  
RICHOMME Pascal  
ROBERT Raymond  
SAULNIER Patrick  
  
SERAPHIN Denis  
VENIER Marie-Claire

### **Disciplines**

Pharmacotechnie - Biopharmacie  
Pharmacotechnie - Biopharmacie  
Physiologie  
Pharmacotechnie-Biopharmacie  
Bactériologie - Virologie  
Chimie générale – Chimie analytique  
Pharmacognosie  
Parasitologie et Mycologie médicale  
Biophysique pharmaceutique et  
biostatistiques  
Chimie Organique  
Pharmacotechnie - Biopharmacie

### **PAST**

BRUNA Étienne

### **Disciplines**

Industrie

### **MAITRES DE CONFERENCES**

ANNAIX Véronique  
BAGLIN Isabelle  
BASTIAT Guillaume  
BENOIT Jacqueline  
CLERE Nicolas  
CORVEZ Pol  
DERBRÉ Séverine  
ÉVEILLARD Matthieu  
FAURE Sébastien  
FLEURY Maxime  
GUILLET David  
HELESBEUX Jean-Jacques  
LANDREAU Anne  
LARCHER Gérald  
MALLET Marie-Sabine  
MAROT Agnès  
PECH Brigitte  
ROGER Émilie  
SCHINKOVITZ Andréas  
TRICAUD Anne

### **Disciplines**

Biochimie Générale et Clinique  
Pharmaco - Chimie  
Biophysique – biostatistiques -Rhéologie  
Pharmacologie et Pharmacocinétique  
Physiologie - Pharmacologie  
Communication - Sémiologie  
Pharmacognosie-  
Bactériologie - Virologie  
Pharmacologie Physiologie  
Immunologie  
Chimie Analytique  
Chimie Organique  
Botanique  
Biochimie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Parasitologie et Mycologie médicale  
Pharmacotechnie  
Pharmacotechnie  
Pharmacognosie  
Biologie Cellulaire

**A.H.U.**

SPIESSER-ROBELET Laurence

***Disciplines***Pharmacie clinique et Éducation  
Thérapeutique**PRCE (Professeurs certifiés affectés dans  
l'enseignement supérieur)**

GENARuD Nicole

***Disciplines***

Anglais

***ATER (Assistants Enseignement Supérieur  
et Recherche).***

DESHAYES Caroline

PACE Stéphanie

***Disciplines***Bactériologie  
Biophysique - Biostatistiques



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

MEUNIER Jessica

Je, soussigné (e) .....,  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'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 rapport ou mémoire.

Signature :

MEUNIER Jessica

Cet engagement de non plagiat doit être inséré en première page de tous les rapports, dossiers, mémoires.

# Remerciement

---

## Je tiens à remercier :

**Mme DIB Rima,**

*Psychiatre au secteur III du CESAME,*

*Pour avoir accepté de diriger cette thèse,*

*Pour vos conseils, vos remarques et votre disponibilité malgré un emploi du temps chargé.*

**Mme PECH Brigitte,**

*Enseignante responsable des stages en officine,*

*Pour avoir accepté de codiriger cette thèse, pour vos nombreuses relectures, pour vos conseils et remarques.*

*Merci pour votre disponibilité et pour votre soutien tout au long de mes études.*

**M. DUVAL Olivier,**

*Doyen de la faculté de pharmacie d'Angers et professeur de chimie thérapeutique à la faculté d'Angers,*

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

## Aux membres du jury :

**Mme Nordström-Schüler Sylvie,**

*Sage-femme responsable de l'UMPSP,*

*Pour avoir aimablement accepté de participer au jury de cette thèse,*

*Pour votre disponibilité et l'aide que vous m'avez apportée dans le choix et l'étude de mes cas cliniques.*

**Mais également :**

**M. MOUSNIER Philippe,**

*Pharmacien titulaire d'officine à Angers,*

*Pour votre confiance, votre gentillesse et pour ce que vous m'avez appris lors de mon stage en officine.*

**M. GILARD Philippe,**

*Gynécologue obstétricien et chef de service des grossesses pathologiques,*

*Pour m'avoir orienté vers l'unité de l'UMPSP et de m'avoir permis de consulter les dossiers m'intéressant.*

**Mme BOUDIER Sylvie,**

*Sage-femme, anciennement responsable de l'UMPSP,*

*Pour votre disponibilité et l'aide que vous m'avez apportée dans le choix et l'étude de mes cas cliniques.*

**Aux différentes équipes du CESAME,**

*Pour leur accueil lors de mon année hospitalo-universitaire et pour m'avoir permis de consulter les dossiers correspondant à mes cas cliniques.*

**Le laboratoire Janssen :**

*Laboratoire pharmaceutique de la rispéridone,*

*Seul laboratoire à avoir répondu à ma demande de renseignements sur les données de l'utilisation pendant la grossesse.*

**L'équipe de la pharmacie de la visitation,**

*Pour la bonne ambiance de travail et tous ce que vous m'avez apporté pendant les deux années où j'ai eu le plaisir de travailler avec vous.*

**Mes professeurs,**

*Pour leurs connaissances et leur disponibilité.*

**Je dédie cette thèse :**

***Mes parents, mes grands-parents***

*Pour m'avoir soutenu et supporté durant toutes ces années.*

*Ma maman, pour ses multiples relectures sans lesquels ce travail ne serait pas ce qu'il est.*

***Olivier,***

*Pour son amour et ces années de bonheur,*

*Pour m'avoir soutenu et supporté au quotidien.*

***Mon frère, mes beaux-parents, mon beau-frère,***

***Toute ma famille,***

*Qu'on ne peut voir aussi souvent que l'on souhaiterait*

***Laurence,***

*Pour ton amitié indéfectible, depuis notre plus jeune âge,*

*Pour avoir toujours été là pour moi, dans les bons comme les mauvais moments,*

*Pour ta relecture et ton aide dans le domaine social.*

***Mes amies : Aurélie D, Laetitia, Aurélie R, Carine***

*Pour tous ces bons moments inoubliables à un moment charnière de ces six années. L'avenir est à nous.*

*Aurélie D et Laetitia, pour toutes ces relectures et conseils.*

***Morgan et régis,***

*Pour la correction de mon résumé version anglaise.*

***A ceux qui sont partis trop tôt et que je n'oublie pas,***

# Table des matières

---

<b><i>Abréviations</i></b> .....	<b>14</b>
<b><i>Table des figures</i></b> .....	<b>17</b>
<b><i>Table des annexes</i></b> .....	<b>18</b>
<b><i>Introduction</i></b> .....	<b>19</b>
<b>Première Partie : Recherches bibliographiques</b> .....	<b>21</b>
<b>1. Généralités sur la schizophrénie</b> .....	<b>22</b>
<b>1.1. Epidémiologie</b> .....	<b>23</b>
<b>1.2. Origine physiologique</b> .....	<b>25</b>
1.2.1. Origine cérébrale .....	25
1.2.2. Origine biologique.....	26
1.2.2.1. Hypothèse dopaminergique.....	26
1.2.2.2. L'hypothèse sérotoninergique : .....	28
1.2.2.3. Autres hypothèses : .....	28
<b>1.3. Vulnérabilités</b> .....	<b>29</b>
1.3.1. Hypothèse neuro-développementale .....	29
1.3.2. Origine génétique .....	31
1.3.3. Facteurs environnementaux.....	32
1.3.4. Facteurs psychologiques .....	33
1.3.5. Le cannabis .....	33
1.3.6. Facteurs pronostics .....	34
<b>1.4. Clinique de la schizophrénie</b> .....	<b>35</b>
1.4.1. Expression symptomatologique .....	35
1.4.2. Symptômes positifs .....	38
1.4.2.1. Idées délirantes : .....	38
1.4.2.2. Hallucinations .....	39
1.4.2.3. Symptômes de désorganisation .....	40
1.4.2.3.1. Désorganisation du discours .....	40

1.4.2.3.2. Désorganisation du comportement .....	40
1.4.3. Symptômes négatifs .....	41
1.4.4. Conséquences des symptômes .....	44
<b>1.5. Différentes formes cliniques .....</b>	<b>45</b>
<b>1.6. Diagnostic différentiel .....</b>	<b>46</b>
1.6.1. Abus ou usage de certaines substances psychoactives .....	46
1.6.2. Utilisation de certains médicaments .....	47
1.6.3. Affections neurologiques .....	47
1.6.4. Pièges diagnostiques liés à la symptomatologie .....	47
<b>1.7. Hypothèse protectrice des œstrogènes .....</b>	<b>48</b>
<b>1.8. Evolution de la maladie .....</b>	<b>49</b>
<b>1.9. Le suivi social .....</b>	<b>51</b>
1.9.1. Les modes d'hospitalisations .....	52
1.9.2. Les protections juridiques .....	53
1.9.3. Invalidité, réhabilitation socioprofessionnelle .....	54
1.9.4. AAH (Allocation pour Adulte Handicapé) .....	55
<b>2. Schizophrénie et maternité .....</b>	<b>57</b>
<b>2.1. Schizophrénie et grossesse .....</b>	<b>57</b>
2.1.1. Sexualité, fécondité chez les schizophrènes .....	57
2.1.1.1. Sexualité .....	57
2.1.1.2. Conjugalité .....	60
2.1.1.3. Fertilité et fécondité .....	60
2.1.2. Grossesse normale .....	62
2.1.2.1. Législation et droit de la femme enceinte .....	62
2.1.2.2. Consultations prénatales .....	63
2.1.2.3. Modification hormonale .....	65
2.1.3. Grossesse chez les femmes atteintes de schizophrénie .....	67
2.1.3.1. Le désir .....	67
2.1.3.2. Le déroulement de la grossesse .....	68
2.1.3.2.1. Évolution des troubles psychotiques .....	70
2.1.3.2.2. La relation mère-enfant pendant la grossesse .....	72

2.1.3.2.3.	L'accouchement et l'hospitalisation en post-partum.....	72
2.1.3.2.4.	Fréquences des décompensations post-partum.....	73
2.1.3.3.	Complications de la grossesse dues à la pathologie .....	74
2.1.3.4.	Grossesse et éthique .....	76
2.1.3.4.1.	Grossesse désirée .....	76
2.1.3.4.2.	Grossesse non désirée .....	77
<b>2.2.</b>	<b>Les mères schizophrènes et leurs enfants.....</b>	<b>78</b>
2.2.1.	La mère schizophrène .....	78
2.2.2.	Caractéristique des interactions entre mère psychotique et enfant .....	79
2.2.3.	L'enfant.....	80
2.2.3.1.	La protection de l'enfance .....	81
2.2.3.2.	L'information préoccupante .....	82
2.2.3.3.	Le signalement auprès d'une autorité judiciaire .....	83
2.2.3.4.	Le devenir du signalement.....	83
<b>3.</b>	<b>Les traitements de la schizophrénie .....</b>	<b>84</b>
<b>3.1.</b>	<b>Les neuroleptiques .....</b>	<b>84</b>
3.1.1.	Mécanismes d'actions.....	84
3.1.2.	Les différentes classifications des neuroleptiques .....	88
3.1.2.1.	La classification chimique .....	88
3.1.2.2.	Les classifications en fonction de l'effet clinique.....	89
3.1.2.3.	Les neuroleptiques conventionnels.....	90
3.1.2.4.	Les neuroleptiques atypiques .....	91
3.1.3.	Effets thérapeutiques.....	92
3.1.3.1.	Effet sédatif .....	92
3.1.3.2.	Effet antipsychotique .....	93
3.1.3.3.	Effet anti-déficitaire .....	93
3.1.4.	Effets secondaires .....	93
3.1.4.1.	Effet psychique .....	94
3.1.4.1.1.	Syndrome d'indifférence psychomotrice .....	94
3.1.4.1.2.	Somnolence .....	94
3.1.4.1.3.	Accès d'angoisse et réactivité délirante .....	94
3.1.4.1.4.	Symptôme dépressifs.....	94

3.1.4.1.5. Accès confuso-oniriques .....	95
3.1.4.2. Effets extrapyramidaux .....	95
3.1.4.2.1. Effets aigus ] .....	95
3.1.4.2.2. Syndromes parkinsoniens .....	95
3.1.4.2.3. Akatisie .....	96
3.1.4.2.4. Dyskinésie tardive.....	96
3.1.4.3. Convulsions .....	97
3.1.4.4. Effets cardiovasculaires .....	97
3.1.4.5. Effets endocriniens .....	97
3.1.4.6. Effets métaboliques.....	98
3.1.4.7. Syndrome malin aux neuroleptiques .....	99
3.1.4.8. Effets dermatologiques.....	99
3.1.4.9. Effets hématologiques .....	99
3.1.4.10. Effets anticholinergiques .....	100
<b>3.2. Les autres traitements .....</b>	<b>100</b>
3.2.1. Benzodiazépines .....	100
3.2.2. Antidépresseurs .....	101
3.2.3. Normothymiques .....	101
3.2.4. Correcteurs anticholinergiques [ .....	101
3.2.5. Hypertenseurs.....	101
<b>3.3. L'observance du traitement .....</b>	<b>102</b>
<b>3.4. Œstrogène comme thérapie adjuvante .....</b>	<b>104</b>
<b>4. Médicaments et grossesse .....</b>	<b>104</b>
<b>4.1. Les médicaments et la grossesse .....</b>	<b>105</b>
4.1.1. Modification maternelle pendant la grossesse .....	105
4.1.2. Médicaments et grossesse .....	106
<b>4.2. Médicaments et lactation .....</b>	<b>112</b>
<b>4.3. Neuroleptiques et grossesse .....</b>	<b>113</b>
4.3.1. Neuroleptiques de 1 <sup>er</sup> génération.....	115
4.3.1.1. Phénothiazines .....	115
4.3.1.2. Thioxanthènes .....	117

4.3.1.3. Butyrophénones .....	118
4.3.1.4. Benzamides .....	119
4.3.2. Neuroleptiques de 2 <sup>nd</sup> génération .....	120
4.3.2.1. Clozapine (Leponex <sup>®</sup> ) .....	121
4.3.2.2. Diazépines .....	122
4.3.2.3. Benzisoxazoles .....	124
4.3.2.4. Dibenzothiazépines .....	125
4.3.2.5. L'aripiprazole (Abilify <sup>®</sup> ).....	126
4.3.2.6. Carpipramine (Prazinil <sup>®</sup> ) .....	127
4.3.2.7. Paliperidone (Xeplion <sup>®</sup> ).....	127
<b>4.4. Anxiolytiques et grossesse.....</b>	<b>128</b>
4.4.1. Les benzodiazépines.....	128
4.4.2. La Buspirone <sup>®</sup> .....	130
4.4.3. L'Atarax <sup>®</sup> .....	130
<b>4.5. Hypnotiques et grossesse .....</b>	<b>131</b>
4.5.1. Antihistaminique H <sub>1</sub> seul ou en association .....	131
4.5.2. Les benzodiazépines .....	131
<b>4.6. Normothymiques et grossesse.....</b>	<b>131</b>
4.6.1. Sels de lithium .....	131
4.6.2. Carbamazépine .....	132
4.6.2.1. Valproate et dérivés .....	132
4.6.3. Lamotrigine .....	132
<b>4.7. Antidépresseurs et grossesse.....</b>	<b>133</b>
4.7.1. Les antidépresseurs tricycliques (AD3C) .....	133
4.7.2. Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS) .....	133
4.7.3. Les autres antidépresseurs.....	134
<b>4.8. Correcteurs anticholinergiques et grossesse.....</b>	<b>134</b>
<b>4.9. Hypertenseurs et grossesse .....</b>	<b>134</b>
<b>4.10. Rôle du pharmacien d'officine .....</b>	<b>134</b>
<b>4.11. Conclusion sur les traitements utilisables pendant la grossesse .....</b>	<b>136</b>

<b>Seconde partie : Etude de cas cliniques recensés à la maternité du CHU d'Angers .....</b>	<b>139</b>
<b><i>1. Introduction.....</i></b>	<b><i>140</i></b>
<b><i>2. Cas clinique .....</i></b>	<b><i>141</i></b>
2.1. Cas clinique n°1 .....	141
2.2. Cas clinique n°2 .....	143
2.3. Cas clinique n°3.....	145
2.4. Cas clinique n°4.....	147
2.5. Cas clinique n°5 .....	149
2.6. Cas clinique n°6 .....	152
2.7. Cas clinique n°7 .....	154
2.8. Cas clinique n°8.....	157
<b><i>3. Discussion.....</i></b>	<b><i>159</i></b>
<b><i>Conclusion.....</i></b>	<b><i>163</i></b>
<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b><i>165</i></b>
<b><i>Annexes .....</i></b>	<b><i>177</i></b>

# Abréviations

---

**5-HT<sub>2</sub>** : récepteurs **5-HydroxyTryptamine**

**AAH** : Allocation aux **Adultes Handicapés**

**AgHbs** : **Antigènes anti-Hbs**

**AMM** : Autorisation de **Mise sur le Marché**

**ANSM** : Agence Nationale de **Sécurité du Médicament et des Produits de Santé**

**APA** : **American Psychiatric Association**

**APAP** : **AntiPsychotique Atypique à action Prolongé**

**ASE** : **Aide Sociale à l'Enfance**

**ATU** : **Autorisation Temporaire d'Utilisation**

**BDA** : **Bouffée Délirante Aigüe**

**CAF** : **Caisse d'Allocation Familiale**

**CATTP** : **Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel**

**CDAPH** : **Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées**

**CEE** : **Communauté Économique Européenne**

**CESAME** : **Centre de Santé Mentale Angevin**

**CFHE** : **Conseil Français des personnes Handicapées pour les questions Européennes**

**CHU** : **Centre Hospitalo-Universitaire**

**CIM 10** : **Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> édition**

**CMP** : **Centre Médico-Psychologique**

**CNR1** : **Récepteur Cannabinoïde 1**

**COMT** : **Catéchol-O-MéthylTransférase**

**COTOREP** : **COmmissions Technique D'Orientation Et De REclassement Professionnel des adultes handicapés**

**CPAM** : **Caisse Primaire d'Assurance Maladie**

**CRAT** : Centre de **R**éférence sur les **A**gents **T**ératogènes

**CRPV** : Centre **R**égional de **P**harmaco**V**igilance

**DSM-V**: **D**iagnostic and **S**tatistical **M**anual of **M**ental **D**isorders, 5<sup>ème</sup> édition

**ECG** : **É**lectro**C**ardio**G**ramme

**FCS** : **F**ausse **C**ouche **S**pontanée

**FDA** : **F**ood and **D**rug **A**dmistration

**FSH** : **H**ormone **F**olliculo**S**timulante

**HLP** : **H**ormone **L**actogène **P**lacentaire

**IMG** : **I**nterruption **M**édicale de **G**rossesse

**IMV** : **I**ntoxication **M**édicamenteuse **V**olontaire

**IPP** : **I**ncapacité **P**ermanente **P**artielle de travail

**IVG** : **I**nterruption **V**olontaire de **G**rossesse

**LH** : **H**ormone **L**utéïnisante

**LHRH** : **L**uteinizing **H**ormone **R**eleasing **H**ormone

**LSD** : **L**ysergic **A**cid **D**iethylamide = **L**yserg**S**äure**D**iethylamid

**MDPH** : **M**aison **D**épartementale des **P**ersonnes **H**andicapées

**NFS** : **N**umération **F**ormule **S**anguine

**NLC** : **N**euro**L**eptique **C**onventionnel

**NMDA** : **N**-**M**éthyl-**D**-**A**spartate

**NN** : **N**ouveau-**N**é

**OMS** : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté

**ONU** : **O**rganisation des **N**ations **U**nies

**OPP** : **O**rdonnance de **P**lacement **P**rovisoire

**PASS** : **P**ermanence d'**A**ccès aux **S**oins de **S**anté

**PMI** : **P**rotection **M**aternelle et **I**nfantile

**PUI** : **P**harmacie à **U**sage **I**ntérieure

**QI** : **Q**uotient **I**ntellectuel

**RCP** : **R**ésumé des **C**aractéristiques du **P**roduit

**SA** : **S**emaine d'**A**ménorrhée

**Sd** : **S**yndrome

**SDRE** : **S**oin psychiatrique sur **D**écision d'un **R**éprésentant de l'**E**tat

**SDT** : **S**oin psychiatrique à la **D**emande d'un **T**iers

**SNC** : **S**ystème **N**erveux **C**entral

**Tbl** : **T**rouble

**TEΔ** : **T**roubles **E**xtrapyramidaux

**TGI** : **T**ribunal de **G**rande **I**nstance

**THC** : **T**étra**H**ydro**C**annabinol

**Ttt** : **T**raitement

**UED** : **U**nité d'**E**nfance en **D**anger

**UMPSP** : **U**nité **M**édico-**P**sychosociale en **P**érinatalité

**UNAFAM** : **U**nion **N**ationale des **A**mis et **F**amilles de **M**alades psychiques

**VIH** : **V**irus de l'**I**mmunodéficience **H**umaine

**VSE** : **V**illage **S**aint **E**xupéry

**βhCG** : **H**ormone **C**horionique **G**onadotrope

# Table des figures

---

<i>Figure 1 : Synthèse des catécholamines .....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 2 : récapitulatif des symptômes de la schizophrénie .....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 3 : Évolution de la Schizophrénie .....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 4 : législation de la protection maternelle .....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 5 : directives concernant les consultations prénatales .....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 6 : variation hormonale pendant la grossesse .....</i>	<i>66</i>
<i>Figure 7 : Action des antipsychotiques sur les 4 voies du système dopaminergique .....</i>	<i>86</i>
<i>Figure 8 : Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes .....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 9 : De la fécondation à la nidation .....</i>	<i>108</i>
<i>Figure 10 : récapitulatif des médicaments utilisables pendant la grossesse .....</i>	<i>138</i>

# Table des annexes

---

<i>Annexe 1 : interactions entre production des radicaux libres et anomalies membranaires dans la schizophrénie .....</i>	<i>177</i>
<i>Annexe 2 : Taux d'usage de cannabis entre 2000 et 2005 parmi les jeunes adultes (15-34 ans) selon les pays européens .....</i>	<i>178</i>
<i>Annexe 3 : critère diagnostiques de la schizophrénie du DSM-V.....</i>	<i>179</i>
<i>Annexe 4 : critère diagnostiques de la schizophrénie du CIM 10 .....</i>	<i>181</i>
<i>Annexe 5 : réglementation comparée de l'hospitalisation du malade mental .....</i>	<i>183</i>
<i>Annexe 6 : Comparaison entre la protection de justice, la curatelle et la tutelle .....</i>	<i>184</i>
<i>Annexe 7 : Tableau récapitulatif de l'utilisation des neuroleptiques pendant la grossesse, Classification en fonction de la famille .....</i>	<i>185</i>
<i>Annexe 8 : Tableau récapitulatif de l'utilisation des neuroleptiques pendant la grossesse, Classification par possibilité d'utilisation .....</i>	<i>189</i>

# Introduction

---

La schizophrénie est une maladie qui touche 1% de la population générale soit environ 600 000 personnes en France. Le mot schizophrène vient du grec « schizein » : « diviser » et du mot « phrên » : « esprit » ce qui signifie « esprit divisé ».

Cette pathologie est lourde de conséquences sur le comportement des patients et nécessite des traitements lourds. L'amélioration des traitements et du suivi a permis la désinstitutionnalisation progressive des patientes schizophrènes. Environ la moitié des patients schizophrènes sont des femmes. Les patients sont incités à mener une vie aussi proche de la normale que possible. Elles ont donc des relations sexuelles. En conséquence, les médecins notamment les psychiatres, les obstétriciens et les pharmacologues, ont de plus en plus fréquemment pour rôle d'évaluer le rapport bénéfice/risque des traitements psychotropes au cours de la grossesse et d'en informer les futurs parents afin qu'ils puissent prendre les décisions adéquates. Ces grossesses sont des situations mal connues, peu étudiées mais leur fréquence va probablement augmenter. [1],[2],[3]

Qu'elle soit volontaire ou non, une grossesse chez une patiente schizophrène est considérée comme une grossesse à risque que ce soit à cause du traitement ou du risque de décompensation post-partum. Une telle grossesse nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, passant notamment par le psychiatre, la gynéco-obstétrique, la Protection Maternelle et Infantile (PMI). De nombreux professionnels de santé entrent donc dans cette prise en charge. Le but de ma thèse est de réfléchir sur la prise en charge globale d'une patiente schizophrène au cours de sa grossesse.

Afin de bien soigner ces patientes, quel que soit le domaine professionnel, il est important de connaître la pathologie. C'est pourquoi, la première partie de mon travail sera consacrée à la schizophrénie, son étiologie, ses symptômes.

La seconde partie de ma thèse, sera elle consacrée à la spécificité de la grossesse chez ces patientes. Pour mieux comprendre cette spécificité, un point sera également fait sur la prise en charge de la grossesse classique.

La présence de la maladie chez ces femmes pose la question du traitement utilisable pendant la période de grossesse. En effet, la schizophrénie est une maladie nécessitant une prise en charge médicamenteuse pour diminuer les symptômes de la maladie. Ces traitements sont, en général, pris de façon chronique. Il est donc important de se demander quels sont les risques de ces traitements chez l'enfant à naître et si ces traitements doivent être maintenus, diminués ou arrêtés pendant la grossesse. Cette question, chaque psychiatre se retrouvant dans cette situation doit se la poser. C'est pourquoi, nous allons nous intéresser aux différents traitements et à leurs effets sur le fœtus.

Afin d'illustrer mon travail, j'ai également étudié des cas cliniques de patientes enceintes ou qui ont été enceintes ces dernières années au CHU d'Angers. Ces études permettent de voir s'il existe des différences entre la théorie de cette prise en charge et la pratique.

Première Partie :  
Recherches  
bibliographiques

# 1. Généralités sur la schizophrénie

La schizophrénie est un trouble appartenant aux psychoses délirantes chroniques. Elle n'est plus considérée actuellement comme une maladie à part entière mais comme un ensemble de symptômes, plus ou moins spécifiques, déterminés par des facteurs étiopathologiques intriqués et encore mal élucidés. Il n'est pas évident de définir le terme « psychotique » car il n'existe aucune définition acceptée universellement mais de nombreuses définitions plus ou moins larges. Le DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>ème</sup> édition*), répertorie la définition de psychotique selon trois niveaux :

- La plus étroite : « existence d'idées délirantes ou d'hallucinations prononcées, les hallucinations survenant en l'absence de reconnaissance de leur caractère pathologique » ;
- La moins restrictive : « hallucination avec conscience du caractère hallucinatoire de l'expérience » ;
- La plus large : « symptôme positif de schizophrénie (discours et comportement grossièrement désorganisés ou catatoniques) ».

Un trouble mental est considéré comme « psychotique » s'il en résulte « une altération qui interfère de façon marquée avec la capacité à répondre aux exigences ordinaires de la vie. ». [2],[4],[5],[6],[7]

Le DSM est le manuel de référence le plus utilisé en psychiatrie au niveau international. Il est actuellement dans sa cinquième édition (DSM V) et a été édité par l'Association Américaine de Psychiatrie (American Psychiatric Association, APA). Suite à l'édition américaine, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a également édité le CIM 10 (*Classification Internationale des Maladies, dans sa dixième édition*) abordant les troubles mentaux et les troubles du comportement dans son chapitre cinq. [2],[4],[5]

Nous avons vu que le mot schizophrène signifie « esprit divisé ». Or l'esprit contrôle les fonctions fondamentales de la pensée, des sentiments, de la perception et du comportement. Dans une situation normale, l'esprit nous permet de faire la différence entre l'imaginaire et le

réel, de maîtriser l'anxiété, d'avoir des réactions affectives appropriées, de comprendre ce qui nous arrive, d'avoir une idée stable de qui nous sommes et de créer et poursuivre des rapports interpersonnels. [2],[4],[5]

En cas de troubles psychotiques de type schizophrénie ou troubles délirants, l'interaction entre ces diverses fonctions mentales est perturbée, expliquant ainsi l'altération de la vie psychique dans le secteur de la pensée, de l'affectivité, du dynamisme vital. Autour de ce processus de désagrégation, s'ordonnent des syndromes cliniquement identifiables malgré l'absence d'étiologie et de symptomatologie spécifiques. [2],[4],[5]

### ***1.1.Epidémiologie [2],[8]***

La schizophrénie est la psychose la plus répandue chez l'adulte. De toutes les maladies mentales graves, la schizophrénie est une des plus persistantes et invalidantes. En France, environ 600 000 malades sont concernés soit une prévalence de 1% de la population générale et l'incidence annuelle se situe autour de 2 pour 10 000. C'est une maladie ubiquitaire, c'est-à-dire qu'elle est présente sous toutes les latitudes et dans toutes les cultures et existe dans le monde entier. Cette pathologie représente 20% des hospitalisations psychiatriques à temps complet et 1% des dépenses totales de santé. Le premier diagnostic se situe en moyenne entre 15 à 25 ans, c'est-à-dire chez l'adulte jeune. On peut cependant la retrouver chez l'adolescent ou l'enfant (connu sous le nom de schizophrénie précoce). Le début de la maladie se manifeste en général par des bouffées délirantes. L'espérance de vie des patients est en moyenne inférieure de 10 ans à celle de la population générale. [6],[9],[10]

La schizophrénie s'exprime différemment entre les hommes et les femmes. On constate que l'âge moyen de survenue des premiers symptômes de la schizophrénie se situe entre 15 et 25 ans chez les hommes et entre 25 et 35 ans chez les femmes. Chez l'homme, la distribution est unimodale alors que chez la femme elle est bimodale. En effet, on peut retrouver un second pic chez la femme qui survient plus tardivement, après 40 ans (correspondant à la période ménopausique, soulignant probablement une influence hormonale). Ce pic se retrouve chez moins de 10% des femmes schizophréniques. [11],[12]

La différence entre les hommes et les femmes ne se fait pas uniquement sur l'âge d'apparition de la pathologie mais également sur la symptomatologie.

La schizophrénie est plus précoce et plus invalidante chez les hommes que chez les femmes. Les femmes ont tendance à présenter plus de symptômes affectifs, d'idées délirantes de persécution et d'hallucinations alors que les hommes expriment plutôt des symptômes négatifs (émoussement affectif, retrait social). [11],[12]

On constate que les hommes sont nettement plus handicapés sur le plan de l'ajustement social et des capacités fonctionnelles (incluant la capacité à avoir une vie indépendante et à prendre soin d'eux) alors que les femmes ont quant à elles une meilleure adaptation sociale, personnelle et professionnelle et les conditions de leurs sorties sont de meilleure qualité, ce qui facilite ainsi leur retour à domicile.

L'évolution de la pathologie est meilleure chez la femme que chez l'homme avec des durées d'hospitalisation plus courtes, un nombre de ré-hospitalisation inférieur et un délai plus long entre les rechutes. De plus, l'amélioration des troubles est plus rapide chez celle-ci. Cet avantage dans l'évolution de la maladie semble toutefois plus important chez le patient dans les premières années d'évolution de la maladie puisque cette différence entre les hommes et les femmes a tendance à diminuer légèrement avec l'âge. [11],[13]

Nous avons donc constaté qu'une différence existe entre les hommes et les femmes dans la schizophrénie que ce soit au niveau de l'âge, de la symptomatologie ou de l'évolution. Dans tous les cas, c'est majoritairement une pathologie du sujet jeune.

## *1.2.Origine physiologique*

Les origines de la schizophrénie sont peu connues, sont multiples et complexes. De nombreuses hypothèses pourraient expliquer son apparition. Elle serait due à une anomalie cérébrale ainsi qu'à des modifications de neurotransmetteur. Ces seules anomalies ne suffisent pas à expliquer l'apparition de la maladie. D'autres facteurs interviennent : c'est la variabilité individuelle.

### *1.2.1.Origine cérébrale [14],[15],[16]*

Grâce à l'imagerie médicale (IRM et tomodensitométrie), des anomalies macroscopiques ont été démontrées dans le cerveau de schizophrène :

- Une dilatation de 40% des ventricules cérébraux (essentiellement du fait de la réduction de structures périventriculaire) ;
- Une diminution du volume global du tissu cérébral ;
- Une atrophie des régions du lobe temporal ;
- Une diminution du volume de la substance grise plus importante que celle du volume de la substance blanche. [6]

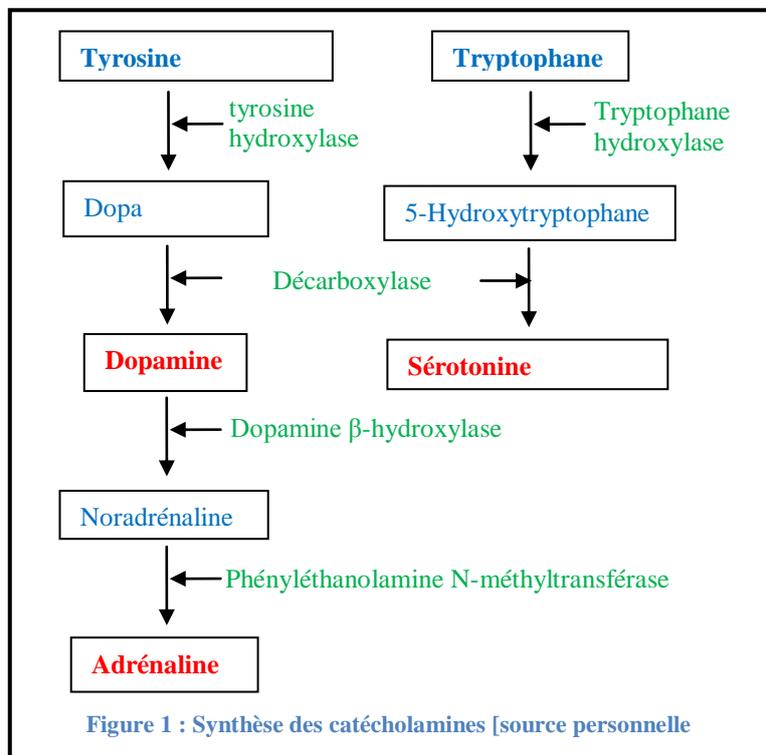
Ces données de neuro-imagerie sont confirmées par l'examen macroscopique post-mortem de cerveaux de schizophrènes. Ces examens mettent en évidence une diminution du poids et de la longueur du cerveau, du volume des hémisphères cérébraux, de la taille frontale, du volume du thalamus, une augmentation du volume des ganglions de la base des ventricules latéraux. Ces anomalies sont antérieures à la date d'entrée dans la maladie et peu évolutives au cours de la vie, ce qui exclut qu'elles soient la conséquence du traitement et/ou de la chronicité de la maladie.

### 1.2.2. Origine biologique

L'origine neuronale de la schizophrénie serait liée à des perturbations au niveau des neurotransmetteurs. Ces perturbations toucheraient plusieurs neurotransmetteurs à savoir la dopamine, la sérotonine et le glutamate. L'hypothèse dopaminergique est actuellement la mieux connue. Cependant, elle ne permet pas d'expliquer à elle seule la richesse de la sémiologie de la schizophrénie, ni de toutes ses variations. [17]

#### 1.2.2.1. Hypothèse dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant à la famille des catécholamines. Elle est issue de la transformation de la tyrosine, c'est un précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline.



En 1976, il a été démontré par Carlsson et Lindqvist que l'efficacité des neuroleptiques était étroitement liée à leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (antagonisme D<sub>2</sub>-like) ce qui pouvait confirmer le rôle d'une hyperactivité dopaminergique dans la schizophrénie. Il a également été démontré que la schizophrénie serait due à une anomalie de

l'équilibre fonctionnel créé par les voies dopaminergiques entre les différentes structures innervées. [3],[4],[8],[18]

Au niveau cérébral, on distingue quatre voies dopaminergiques majeures : la voie méso- limbique, la voie méso-corticale, la voie nigro-striée et la voie tubéro-infundibulaire. Deux de ces voies auraient un rôle dans l'origine de la schizophrénie.

- La voie méso-limbique : [4],[8],[18]

Elle est impliquée dans de nombreux comportements comme la perception du plaisir ou l'euphorie induite par les drogues (notamment la cocaïne). Elle joue un rôle important dans la perception des hallucinations auditives, du délire et des troubles du cours de la pensée. Il semblerait qu'une hyperactivité dopaminergique affectant préférentiellement les voies méso- limbiques entraînerait les symptômes positifs de la schizophrénie (délire, hallucination) alors qu'une diminution du taux de dopamine réduirait ou supprimerait ces symptômes.

- La voie méso-corticale :

Elle joue un rôle dans l'émergence des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie par le biais d'un déficit en dopamine dans cette voie. De plus, selon l'hypothèse neurodégénérative de la schizophrénie, un processus dégénératif de la voie méso-corticale serait impliqué dans l'aggravation progressive des symptômes et de l'état déficitaire croissant de certains patients schizophrènes. Ce déficit pourrait également être secondaire et consécutif au blocage des récepteurs D<sub>2</sub> par les neuroleptiques. [4],[18],[19].

La balance entre hyper et hypo-dopaminergie constitue une des difficultés de l'élaboration d'un traitement. En effet, une augmentation de la dopamine dans la voie méso- corticale pourrait améliorer les symptômes négatifs. Par contre, un excès de dopamine dans la voie méso-limbique aggraverait les symptômes positifs de la maladie. [4],[21]

Les deux autres voies dopaminergiques sont surtout impliquées dans les effets secondaires engendrés par les neuroleptiques, elles seront reprises dans une partie ultérieure.

[4]

L'hyperdopaminergie sous-corticale, chez les patients schizophrènes, a été mise en évidence par des techniques d'imagerie, et le lien entre l'hyperactivité dopaminergique et l'émergence des symptômes positifs semble avoir été établi. [4]

#### *1.2.2.2. L'hypothèse sérotoninergique :*

L'hypothèse sérotoninergique a été démontrée pour la première fois par Woolley et Shaw en 1960, par la mise en évidence de la capacité du LSD (Lysergic acid diethylamide), structure proche de la sérotonine, à provoquer des hallucinations. De plus, il a été constaté que les schizophrènes présentent un taux de sérotonine plus élevé que la population générale. La sérotonine module la transmission dopaminergique principalement au niveau du cortex préfrontal, du stratum et au niveau nigrostriatal. Les symptômes négatifs seraient liés à un hypofonctionnement sérotoninergique cortical. La symptomatologie positive serait quant à elle due à un hyperfonctionnement sérotoninergique sous-cortical. Cette hypothèse semble confirmée par les neuroleptiques atypiques (rispéridone, clozapine, olanzapine, chlorpromazine) qui bloquent les récepteurs 5HT<sub>2</sub>. Cependant l'antagonisme spécifique des récepteurs sérotoninergiques ne semble pas suffisant pour entraîner un effet antipsychotique. En effet, le système sérotoninergique interagirait avec le système dopaminergique. [8],[17],[19]

#### *1.2.2.3. Autres hypothèses : [8],[17]*

D'autres neurotransmetteurs ont été étudiés et il en ressortirait un dysfonctionnement glutaminergique et noradrénergique.

L'hypothèse glutaminergique est basée sur le fait que les neurones dégénèrent lors d'une excitation glutaminergique excessive : c'est l'excitotoxicité. L'implication des acides aminés excitateurs dans la schizophrénie découle de l'observation de psychose secondaire à la prise de phéncyclidine (antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate)).

Le glutamate est un acide aminé ayant des propriétés de neurotransmetteurs. Il existe plusieurs types de récepteurs au glutamate parmi lesquels on retrouve le NMDA. Ce récepteur

est responsable de la neurotransmission excitatrice normale ou anormale. Si la cellule est excitée de façon excessive, des radicaux libres intracellulaires se forment. Ces derniers ont une action toxique sur la membrane cellulaire et ses organites, entraînant l'apoptose de la cellule.

Il existerait, dans la schizophrénie, un hypofonctionnement des récepteurs NMDA responsable d'une décharge glutaminergique excessive (par désinhibition de la sortie de glutamate). Cette excitotoxicité excessive va induire une dégénérescence irréversible (présente également dans la maladie d'Alzheimer ou dans l'infarctus du myocarde).

L'hypothèse noradrénergique est liée au rôle de la dopamine dans la synthèse de la noradrénaline. L'hyperéveil, lié à une hyperactivité noradrénergique et augmenté par le stress, participerait à l'apparition des symptômes positifs (hallucination, délire, désorganisation) de la maladie. Les neuroleptiques présentent un effet antagoniste des récepteurs noradrénergiques.

### ***1.3. Vulnérabilités***

La vulnérabilité d'un individu par rapport à une affection particulière est la mesure de la facilité et de la fréquence avec laquelle il développe cette affection lors de la présence d'agents perturbateurs. Dans la schizophrénie, il existe différentes vulnérabilités notamment la vulnérabilité neuro-développementale, génétique, environnementale. [13]

#### ***1.3.1. Hypothèse neuro-développementale [8],[15],[17], [22],[23],[24]***

On peut distinguer une hypothèse neuro-développementale précoce et une hypothèse neuro-développementale tardive.

L'hypothèse neuro-développementale précoce supposerait que les perturbations du développement cérébral surviennent précocement, dès la vie intra-utérine (en général au cours

du second trimestre de grossesse), favorisant ainsi l'apparition de la schizophrénie. La perturbation de certaines connexions synaptiques et de migration neuronales au cours du développement du cerveau pendant la vie prénatale et le début de l'enfance en serait l'origine.

En effet, il a été constaté qu'une infection virale in utero, comme la rubéole, la grippe, l'herpès simplex de type 2 ou le cytomégalovirus, pourrait être responsable de troubles de la maturation cérébrale du fœtus. [12]

De plus, des complications obstétricales (événements pathologiques en rapport avec la grossesse et l'accouchement) entraînerait une hypoxie chronique et des réactions immunitaires pouvant être la cause d'une altération du développement cérébral, d'un retard de croissance fœtale, cause possible de neurotoxicité cellulaire, et pouvant être à l'origine d'une augmentation de la vulnérabilité à la schizophrénie. Les complications obstétricales sont regroupées en trois catégories : les complications de la grossesse (saignement, pré-éclampsie, diabète, incompatibilité rhésus), le développement fœtal anormal (faible poids de naissance, anomalies congénitales, circonférence crânienne réduite) et les complications au moment de l'accouchement (hypoxie, césarienne en urgence). [12]

De telles perturbations ne se traduisent cliniquement qu'à la fin de l'adolescence après une période de latence. Cependant, certains signes cliniques peuvent être repérés précocement : chute des résultats scolaires, troubles de la coordination motrice très précoces, retard à la marche, retard et troubles du langage, tendance à l'isolement, aux jeux solitaires, anxiété sociale et difficulté relationnelle. Ces complications obstétricales à elles seules, ont un rôle modéré dans le risque de schizophrénie. [12]

Parmi les hypothèses neuro-développementales, on constate également que le stress oxydant aurait un impact sur la sévérité des symptômes négatifs de la schizophrénie. Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les systèmes de défense antioxydant. Le système nerveux central a une consommation importante en oxygène, une surface d'échange membranaire étendue et un taux relativement bas en enzymes antioxydantes. C'est pourquoi, il représente un lieu privilégié pour le stress oxydant. Dans la schizophrénie, une baisse de l'activité des enzymes antioxydantes et des concentrations

plasmiques des différents constituants (non enzymatique) des systèmes de défense, ainsi qu'une augmentation de la peroxydation des lipides, ont été constatées (Annexe 1). Ces perturbations seraient responsables d'altérations touchant les différents constituants cellulaires, en particulier la membrane neuronale. [7]

L'hypothèse neuro-développementale tardive survient au moment de l'adolescence. En effet, au cours de l'adolescence, la maturation cérébrale est importante et le cerveau perd graduellement 60% de ces connexions synaptiques par apoptose entre la naissance et le milieu de l'adolescence. Ce phénomène s'appelle le « pruning ». Celui-ci est plus tardif de quelques années chez la femme grâce au rôle protecteur des œstrogènes. Le schizophrène présenterait donc un « pruning » plus important ou aurait au départ un capital plus faible de connexions synaptiques que la normale, ce qui pourrait induire une perte de plasticité neuronale et accroître ainsi la vulnérabilité des neurones à des facteurs toxiques (consommation régulière de cannabis), traumatiques et aux effets du vieillissement.

### *1.3.2. Origine génétique [4],[22],[25],[26]*

Un facteur héréditaire dans le déterminisme de la schizophrénie est maintenant bien démontré. Les données épidémiologiques génétiques permettent de corréler de façon certaine une participation génétique au sein de ce facteur héréditaire. Il s'agirait d'une action polygénique et multifactorielle. En effet, de multiples gènes interviendraient et interagiraient entre eux, chacun d'entre eux n'étant ni nécessaire ni suffisant pour causer seul la maladie ; L'environnement interagirait également avec les gènes pour favoriser l'apparition de la maladie ou au contraire protéger le sujet contre celle-ci. Elle ne se développerait que lorsque ces interactions gène-environnement dépasseraient un certain seuil de susceptibilité de la maladie. Ces études épidémiologiques ont montré qu'un sujet, ayant des parents du premier degré (frères, sœurs, parents, enfants) atteints de schizophrénie, ont 10 fois plus de risque de développer à leur tour une schizophrénie. Ce risque diminue très rapidement lorsque le degré de parenté diminue. Les études sur les jumeaux montrent que le taux de concordance pour la schizophrénie est plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes (15 à 17% pour les dizygotes contre 47% pour les monozygotes), ce qui confirme l'aspect génétique de

la schizophrénie. Actuellement aucun gène n'a été formellement identifié comme facteur causal de la maladie. [8],[12],[13],[15],[27]

Il existe une différence en fonction du sexe dans la transmission génétique. En effet, la fréquence des cas de schizophrénie parmi les membres de la famille est plus élevée chez les femmes présentant cette maladie que parmi les hommes de la famille porteurs de la maladie. On constate aussi que les enfants adoptés conservent le risque de survenue de schizophrénie dû à leurs parents biologiques.

La schizophrénie est une maladie complexe sur le plan génétique et nécessite également des facteurs environnementaux. L'implication génétique est bien démontrée, mais le rôle d'un gène en particulier n'a pas pu être mis en évidence. Il est cependant admis que l'implication est due à de multiples gènes. [13]

BA Morel en 1857 disait : « parfois la schizophrénie apparaît à la naissance. Le plus souvent, elle dort chez l'individu comme un mal caché qui se révèle au cours d'une vie spontanément ou sous l'influence d'une intoxication... L'aliénation mentale est toujours le résultat d'une prédisposition organique antérieure ». Cette citation correspond à la définition actuelle d'un sujet génétiquement vulnérable qui va exprimer un épisode pathologique suite à un évènement stressant. Ce phénotype vulnérable peut soit rester stable, soit évoluer vers le tableau clinique de la maladie, sous l'influence de facteurs précipitants, psychosociaux ou biologiques.

### *1.3.3. Facteurs environnementaux*

Les facteurs environnementaux, tels que l'urbanité, la migration, le cannabis, les traumatismes infantiles, les complications obstétricales et les facteurs psychosociaux, ont également un impact sur le développement de la pathologie. La naissance pendant la période hivernale augmenterait de 10 à 15 % le risque de schizophrénie par rapport aux naissances estivales. Cette hypothèse pourrait être expliquée par l'hypovitaminose D et l'augmentation de l'exposition à des agents infectieux pendant la période hivernale. On distingue les facteurs environnementaux directs (ex : cannabis) et indirects (urbanisation, migration). [10],[24],[26],

Il existe une interaction gène-environnement. La compréhension de cette dernière consiste à déterminer de quelle façon l'environnement influence l'évolution d'un phénotype vulnérable afin d'agir sur ces processus. [22],[24]

#### 1.3.4. *Facteurs psychologiques*

Le stress conjugué à la vulnérabilité biologique peut engendrer une décompensation, c'est pourquoi l'apprentissage des moyens permettant de limiter les sources de stress présentes dans leur milieu psychosocial est indispensable. Cette adaptation de la vie à la pathologie a un caractère préventif sur les rechutes ce qui améliore l'évolution de la maladie et favorise la désinstitutionalisation. Le facteur psychologique est retrouvé principalement lors de l'adolescence. Un trouble psychologique peut entraîner un usage abusif de substances psychoactives, notamment le cannabis, qui peut potentialiser ou aider à démasquer une psychose chronique latente. [22],[13]

#### 1.3.5. *Le cannabis [24],[28]*

L'usage abusif du cannabis constitue un problème de santé publique notamment chez les adolescents et les jeunes adultes. La France est un des pays européens où la consommation de cannabis est la plus importante mais également où elle a le plus progressé depuis les années 1990 (Annexe 2). En 2000, près de 50% des jeunes de 18 ans ont consommé au moins une fois du cannabis et 20% en consomment régulièrement. Le rôle du cannabis dans le déclenchement de la schizophrénie est maintenant bien démontré par des études épidémiologiques de grande envergure. [4],[29]

Les effets délétères de la consommation chronique de cannabis sont suspectés de longue date. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que la consommation de cannabis pouvait augmenter significativement le risque d'apparition de symptômes psychotiques et de troubles psychotiques. La consommation de cannabis majeure, de façon proportionnelle à la dose, le risque de survenue d'une psychose d'un risque pouvant aller jusqu'à 30%, et selon ces auteurs, 13% des schizophrénies pourraient être évités s'il n'y avait pas d'usage de cannabis. [30],[31]

Ce risque est conditionné par la consommation elle-même et par les facteurs de vulnérabilité des sujets consommateurs. En effet, la majorité des individus consommant du cannabis ne développeront pas de psychose. Toutes les études montrent une relation entre la précocité de la consommation, son importance, sa régularité et sa durée chez les sujets présentant une vulnérabilité à la psychose. Le cannabis a tendance à potentialiser l'apparition de signes psychotiques chez une population vulnérable psychologiquement et biologiquement. [30],[31]

Cette question est préoccupante du fait de la banalisation de la consommation de cette drogue chez les adolescents dont le système nerveux est particulièrement vulnérable aux substances psychoactives. Un usage pendant l'adolescence pourrait entraîner un risque plus important de manifestation psychotique du fait de la poursuite de la maturation cérébrale durant cette période, ce qui rend l'usage du cannabis encore plus dangereux. [12],[30],[31],

### *1.3.6. Facteurs pronostics [12],[24]*

Nous avons vu précédemment qu'il y avait de nombreux facteurs pronostics favorables :

- Le sexe féminin : meilleure adaptation sociale, personnelle et professionnelle ;
- L'âge de début plus tardif ;
- L'absence d'anomalie cérébrale structurelle et une fonction neurologique normale ;
- La situation sociale, professionnelle ou familiale ;
- l'absence d'antécédents familiaux de schizophrénie ;
- La conscience du trouble et la volonté de coopérer avec les médecins (bonne observance, prise de traitements antipsychotiques rapide après le début des symptômes) ;
- La durée brève des symptômes positifs.

A l'inverse, certains facteurs entraînent un pronostic défavorable :

- Le sexe masculin ;

- L'isolement ;
- Le célibat ;
- L'âge avancé du père (risque multiplié par trois si le père à plus de 50 ans (par rapport à un père de moins de 25 ans), l'hypothèse la plus probable étant celle d'une mutation génétique pendant la spermatogénèse ;
- Les antécédents familiaux ;
- La persistance de symptômes positifs et la rapidité de progression des symptômes négatifs ;
- Un quotient intellectuel (qi) faible. [2]

Ces facteurs pronostics sont également des facteurs de vulnérabilité. Ils ont un rôle important dans le déclenchement de la schizophrénie. Ce sont des facteurs qui isolément ne sont ni nécessaires ni suffisants au développement d'un état psychotique cliniquement avéré ou diagnostiqué. [22]

Mais aucune de ces hypothèses (hypothèse neurodéveloppementale, vulnérabilité génétique, facteur environnemental ou toxique) n'explique à elle seule l'origine de la schizophrénie.

## ***1.4.Clinique de la schizophrénie***

### ***1.4.1.Expression symptomatologique [2],[4]***

Le début de la maladie est généralement brutal mais souvent précédé par un ensemble de symptômes insidieux, moins caractéristiques, ce qui explique que le début de la maladie passe souvent inaperçu. C'est la phase prodromique. Elle se définit comme « la période comprise entre le premier changement comportemental ou psychologique perçu par le sujet ou son entourage et l'apparition du premier symptôme franchement psychotique ». De plus, la difficulté d'accès aux soins et l'isolement sont des caractéristiques qui contribuent à retarder le diagnostic et la prise en charge. [8],[30]

La schizophrénie est une maladie du cerveau associant trois dimensions : les symptômes dits « positifs », les symptômes dits « négatifs » et les symptômes dits de désorganisation.

Les symptômes sont dits positifs car ils s'ajoutent aux comportements habituels ; ce sont des phénomènes inexistantes chez l'individu normal.

Ils sont dits négatifs quand ils entraînent un déclin des comportements et des fonctions normales attendus chez le sujet normal. [8],[10]

La schizophrénie est une pathologie qui dure au moins 6 mois et qui inclut au moins 1 mois de symptômes positifs (aussi appelé phase active). Les symptômes de la maladie sont décrits dans le critère A du DSM-V.

Cette pathologie est difficile à diagnostiquer jusqu'à la phase avancée de la maladie, d'autant plus que la clinique et le mode d'apparition des symptômes peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre et prendre des formes très diverses. Les praticiens disent souvent « qu'il y a autant de schizophrénies que de patients schizophrènes ». En effet, les personnes souffrant de cette pathologie ne présentent pas toujours la totalité des symptômes mais un ensemble spécifique à chaque patient. L'ensemble des symptômes de la maladie sera rappelé ultérieurement.

La schizophrénie peut donc être considérée comme une traduction clinique de pathologies multiples.

Une des difficultés du diagnostic est de ne pas confondre la schizophrénie avec des troubles schizophréniformes. En effet, ces derniers sont caractérisés par le même tableau symptomatique mais avec une durée inférieure à 6 mois et l'absence d'existence d'une dégradation du fonctionnement.

Le diagnostic de la schizophrénie peut se faire grâce au DSM-V. Ce manuel, publié par l'Association Américaine de Psychiatrie, répertorie et classe les troubles mentaux en fonction de critères diagnostiques et de recherches statistiques spécifiques. Il est utilisé dans le monde

entier mais principalement aux USA, par des cliniciens, des psychiatres mais aussi des chercheurs. [19]

Le diagnostic dépend de plusieurs critères du DSM-V (Annexe 3) :

- Critère A : symptômes caractéristiques : au moins deux des manifestations suivantes pendant au moins 1 mois
  - Idées délirantes
  - Hallucinations
  - Discours désorganisés
  - Comportements grossièrement désorganisés ou catatoniques
  - Symptômes négatifs
- Critère B : dysfonctionnement social/des activités
- Critère C : certaines caractéristiques doivent persister au moins 6 mois dont 1 mois de symptôme répondant au Critère A.
- Critère D : exclusion d'un trouble schizo-affectif ou d'un trouble de l'humeur
- Critère E : exclusion d'une affection médicale générale due à une substance
- Critère F : relation avec un trouble envahissant du développement. En cas de troubles autistiques ou de troubles envahissants du développement, le diagnostic ne peut être réalisé qu'en présence de symptômes délirants ou hallucinatoires pendant au moins 1 mois.

Ces caractéristiques sont également présentes dans de CIM 10. (Annexe 4)

Les symptômes caractéristiques de la schizophrénie impliquent une série de dysfonctionnements cognitifs et émotionnels qui incluent la perception, la pensée déductive, le langage, la communication, le contrôle comportemental, l'aspect, la productivité de la pensée et du discours, la capacité hédonique, la volonté, le dynamisme et l'attention.

Le diagnostic de la schizophrénie se fait lorsqu'au moins deux des cinq critères (A, B, C, D et E) suivants sont réunis simultanément pendant une période d'au moins 1 mois, sauf pour certains critères décrits pour lesquels un seul item suffit. [19]

## 1.4.2. *Symptômes positifs*

### 1.4.2.1. Idées délirantes : [1],[2],[4],[8],[10],[19],[32]

Les idées délirantes sont des idées erronées, des modifications profondes du raisonnement, constituées d'une interprétation fausse, exagérée ou distorsionnée des perceptions et des expériences. La thématique peut varier en fonction des individus mais on retrouve principalement des délires de persécution, des délires d'influence, des idées de référence, somatiques, religieuses ou mégalomaniaques (sentiment de grandeur ou de supériorité).

Les idées de persécution, d'influence et de contrôle sont les plus répandues. Le patient est persuadé d'être persécuté soit par une personne en particulier, soit par tout le monde en général. Il croit être harcelé, poursuivi, victime de mystification, espionné ou tourné en ridicule.

Dans les idées délirantes de référence, le sujet croit que certains gestes, commentaires, passages d'un livre, journaux ou autres signaux de l'environnement s'adressent spécifiquement à lui.

On retrouve également de la méfiance, des divagations de la pensée, un sentiment d'être contrôlé, un sentiment de culpabilité, d'avoir commis une faute, de pouvoir deviner les pensées des autres.

Il est parfois difficile de faire la distinction entre une idée délirante et une idée affirmée avec force, elle dépend en partie du degré de conviction avec lequel la croyance est soutenue en dépit de preuves contraires évidentes à propos de sa véracité.

Dans les critères diagnostiques, les idées « bizarres » sont considérées comme particulièrement caractéristiques de la schizophrénie. Les idées délirantes sont considérées comme bizarres si elles sont invraisemblables ou incompréhensibles et ne proviennent pas d'expériences ordinaires de la vie. Par exemple :

- la croyance qu'un étranger a enlevé ses organes internes et les a remplacés par ceux de quelqu'un d'autre sans laisser de plaies ou de cicatrices,
- que les pensées lui ont été retirées par une force extérieure quelconque,
- que des pensées étrangères ont été placées dans son esprit ou que son corps ou ses actes sont manipulés par une force extérieure quelconque

Ce critère de « bizarrerie » peut être difficile à déterminer en particulier lors de la présence d'un contexte culturel différent. Ce seul symptôme suffit à satisfaire le Critère A de la Schizophrénie.

A contrario, des idées délirantes « non bizarres » impliquent des situations susceptibles de survenir dans la vie réelle (être suivi, contaminé, trompé par son conjoint ...). C'est la nature de ces idées et en particulier leur thématique qui permet de distinguer les différents types de troubles délirants (persécution, jalousie, mégalomanie, érotomanie ...).

#### *1.4.2.2. Hallucinations [2],[4],[8],[10],[19],[22],[32]*

Les hallucinations constituent un des symptômes les plus fréquents de la schizophrénie, mais ils ne sont pas spécifiques. Les hallucinations sont des distorsions ou des exagérations des perceptions psychosensorielles. Elles peuvent être auditives ou visuelles. Les hallucinations olfactives, tactiles et gustatives sont plus rares.

Lors d'hallucination, le sujet entend des voix de plus en plus familières et identifiables, de personnes connues dans l'environnement (voisins, connaissances) ou de proches mais cela peut également être la voix de Dieu, du diable ou de célébrités. Ces voix sont perçues distinctement de leur propre pensée. Les hallucinations sont souvent en relation avec le thème du délire.

Les hallucinations doivent survenir dans le contexte d'une conscience claire c'est-à-dire en dehors de la période d'endormissement ou du réveil. Les hallucinations auditives intégrant plusieurs personnes parlant entre elles ou qui commentent les pensées ou le comportement du patient sont considérées comme particulièrement caractéristiques de la schizophrénie. Quand ce type d'hallucinations est présent, ce seul symptôme est nécessaire pour satisfaire le Critère A.

### 1.4.2.3. Symptômes de désorganisation

#### 1.4.2.3.1. Désorganisation du discours [1],[2],[4],[8],[10],[22],[32]

C'est un trouble de la pensée caractérisé par une difficulté d'organisation de la pensée, un enchaînement des idées perturbées c'est-à-dire une succession d'idée sans lien les uns avec les autres (il passe du « coq-à-l'âne »), un relâchement ou un blocage du cours de la pensée.

Les réponses peuvent être reliées de manière indirecte aux questions ou ne pas être reliées du tout. On peut retrouver une incohérence de la pensée et du discours, des idées floues, lointaines, impénétrables, absurdes, un discours décousu, illogique. Ces symptômes peu sévères peuvent être retrouvés dans les périodes prodromiques ou résiduelles. Etant courants et peu spécifiques, ils doivent être suffisamment sévères pour altérer de manière importante l'efficacité de la communication. On les considère comme extrêmes lorsque le discours est tellement désorganisé qu'il en devient incompréhensible, avec l'apparition de néo-discours avec irruption de mots « inventés » sans rapport avec le sens commun. Ces manifestations perturbent grandement la communication avec les patients. Ces symptômes font partie du syndrome dissociatif.

#### 1.4.2.3.2. Désorganisation du comportement [1],[2],[4],[10],[19]

Chez les patients schizophrènes, le discours et les comportements peuvent être désorganisés.

Les comportements désorganisés sont des agissements pouvant aller de l'infantilité à l'agitation imprévisible. Ce trouble du comportement peut être associé ou non au discours désorganisé, un manque de suite dans les idées, l'utilisation de termes étranges et une incohérence dans les propos. Les patients schizophrènes peuvent être considérés comme excentriques dans leurs conduites, avec des comportements extravagants sans but. Leur hostilité, pouvant être verbale ou non verbale se traduit par des sarcasmes, des insultes, une absence de coopération, une agressivité, ou des actes violents. Le débit de la pensée peut s'arrêter brusquement pendant quelques secondes sans que le patient n'en soit gêné, la pensée subit une éclipse comme si elle restait soudain suspendue, puis la conversation reprend sur le

thème précédent ou sur un autre thème apparu brusquement. Ces troubles entraînent aussi des difficultés dans la vie quotidienne telle que la préparation des repas, les soins d'hygiène. Leur tenue vestimentaire est parfois débraillée, extravagante ou inadaptée (port de vêtement chaud en plein été).

Dans des formes évoluées de la maladie, on peut rencontrer des conduites sexuelles ou sociales inconvenantes (telles que la masturbation en public), ou des conduites stéréotypées et répétitives.

Ces signes ne doivent pas être appliqués de manière trop large. Il faut distinguer un comportement grossièrement désorganisé, d'un comportement sans but ou d'un comportement organisé qui est motivé par une croyance délirante.

On peut aussi retrouver des troubles catatoniques incluant une réactivité très diminuée vis-à-vis de l'environnement. Ils sont caractérisés par des perturbations psychomotrices importantes pouvant associer à des mouvements divers une hyperkinésie ou une stupeur, une obéissance automatique ou un négativisme. A des degrés extrêmes, le sujet ne se rend pas du tout compte de ce qui l'environne. Il peut maintenir une posture rigide pendant de longues périodes, avec une résistance aux efforts de mobilisation, une résistance active aux incitations ou aux tentatives de mobilisation. Les troubles catatoniques ne sont pas spécifiques et peuvent se retrouver dans d'autres pathologies psychiatriques ou affections médicales générales.

### 1.4.3. *Symptômes négatifs [2],[4],[8],[10],[11],[19],[22]*

Les manifestations négatives de la schizophrénie regroupent un ensemble de manifestations traduisant un affaiblissement ou une absence de comportement habituel. Le caractère pathologique d'un repli sur soi ou d'un émoussement émotionnel est souvent difficile à authentifier.

**L'émoussement affectif** est caractérisé par une immobilité du visage, une impassibilité, une diminution du contact oculaire ou la capacité à exprimer des émotions.

Une personne présentant un émoussement affectif peut avoir occasionnellement une attitude chaleureuse mais la plupart du temps son expression émotionnelle sera nettement diminuée.

On peut retrouver aussi un appauvrissement du langage corporel, une raréfaction des mouvements spontanés, une aréactivité, une réduction de la gestuelle, une expression émotionnelle qui n'est pas en rapport avec la situation et qui paraît inappropriée, non motivée ou bien différente de ce qui serait attendue. Les gestes peuvent paraître guidés, forcés ou artificiels. Le sujet paraît donc indifférent, détaché et donne une impression de froideur.

**L'alogie** est un appauvrissement des idées, se caractérisant par des réponses brèves, laconiques, vides, véhiculant peu d'information car vague et pleine de répétitions, une difficulté de communication, un manque de spontanéité et de fluidité dans le discours. Ces patients semblent avoir une diminution des pensées, de la productivité du discours.

**L'avolution** ou perte de volonté se caractérise par une incapacité à initier et maintenir une activité. Le patient peut ainsi rester des heures sans rien faire, replié sur lui-même comme absorbé par ses pensées. Il ne semble pas avoir d'énergie physique et peut rester longtemps sans bouger à regarder la télévision ou à rester coucher par exemple. Il ne montre que peu d'intérêt pour les activités quotidiennes, sociales ou professionnelles. Le patient néglige les soins du corps et d'hygiène ainsi que la tenue vestimentaire.

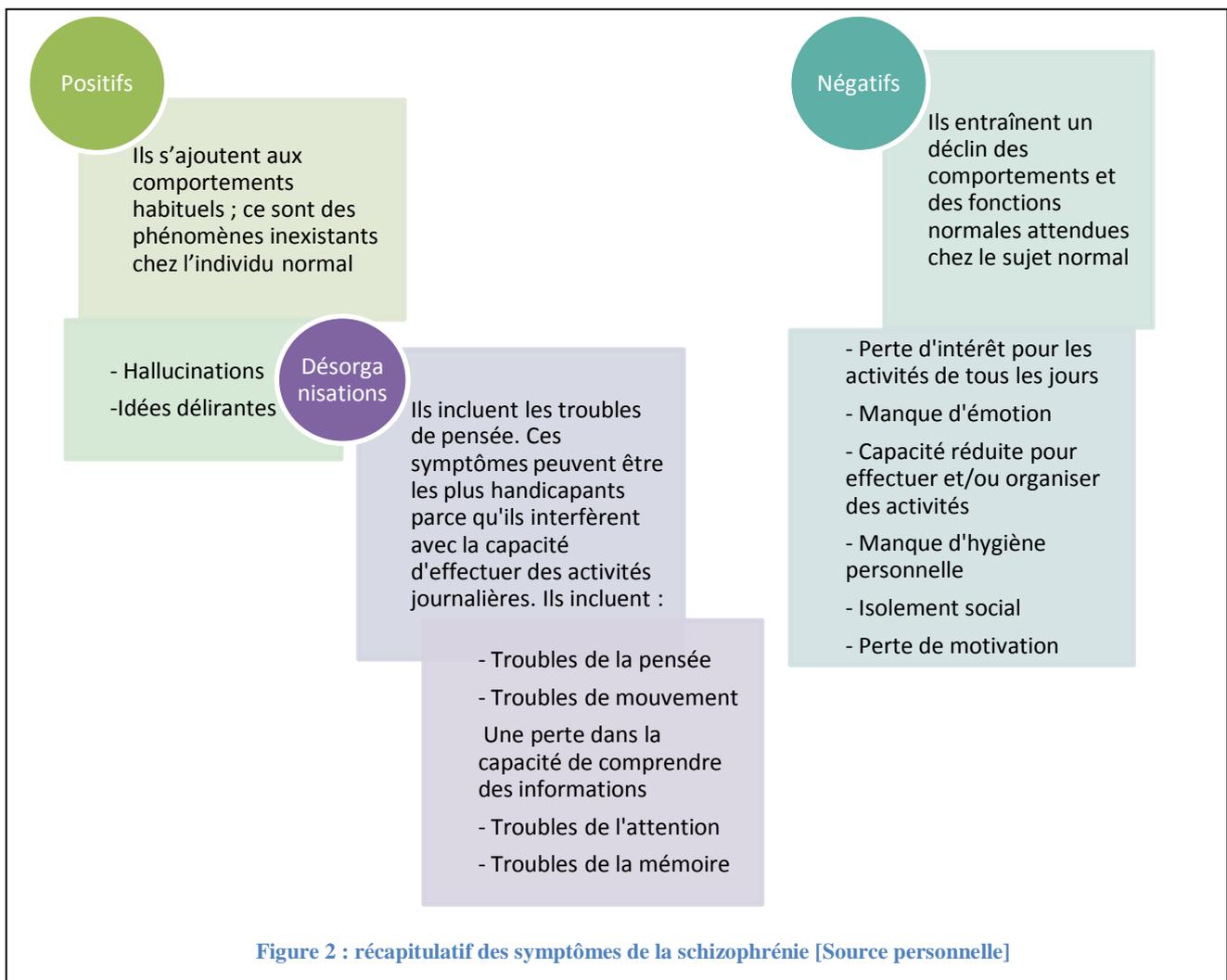
**L'anhédonie** touche principalement les relations sociales en provoquant une difficulté à éprouver du plaisir, un manque d'intérêt pour les loisirs, un repli sur soi, une difficulté dans les relations sexuelles et personnelles.

**Les troubles de l'attention** se caractérisent par une distraction à la moindre stimulation de l'environnement. Les patients atteints de schizophrénie n'arrivent pas à se concentrer sur une tâche qu'ils abandonnent rapidement. Ils attachent parfois plus d'attention à un détail de l'environnement ou de la conversation.

On retrouve aussi des troubles de la concentration, de l'orientation, de la mémoire, une dépersonnalisation, une déréalisation, des troubles du sommeil, de l'alimentation, des troubles moteurs autres que la catatonie.

Ces symptômes négatifs sont difficiles à évaluer car ils sont dans un continuum avec la normalité, sont peu spécifiques et peuvent être dus à d'autres causes comme une dépression associée, à une sous-stimulation de l'environnement ou à des médicaments, notamment les antipsychotiques. La meilleure façon de les confirmer est leur persistance malgré le contrôle des autres causes possibles.

Récapitulatif des symptômes :



### 1.4.4. Conséquences des symptômes [11]

Certains de ces symptômes, notamment les troubles négatifs, perturbent la vie relationnelle, entre autres par le manque d'affection que le sujet manifeste pour ses proches. Il ne recherche pas le contact d'autrui et n'établit pas de liens, d'ordres superficiels ou intimes. Il a des difficultés à s'engager dans une relation stable qu'elle soit amicale ou amoureuse. Leur isolement social est souvent croissant avec les années. Ce sont des patients qui ont du mal à trouver du travail et à se débrouiller dans la vie.

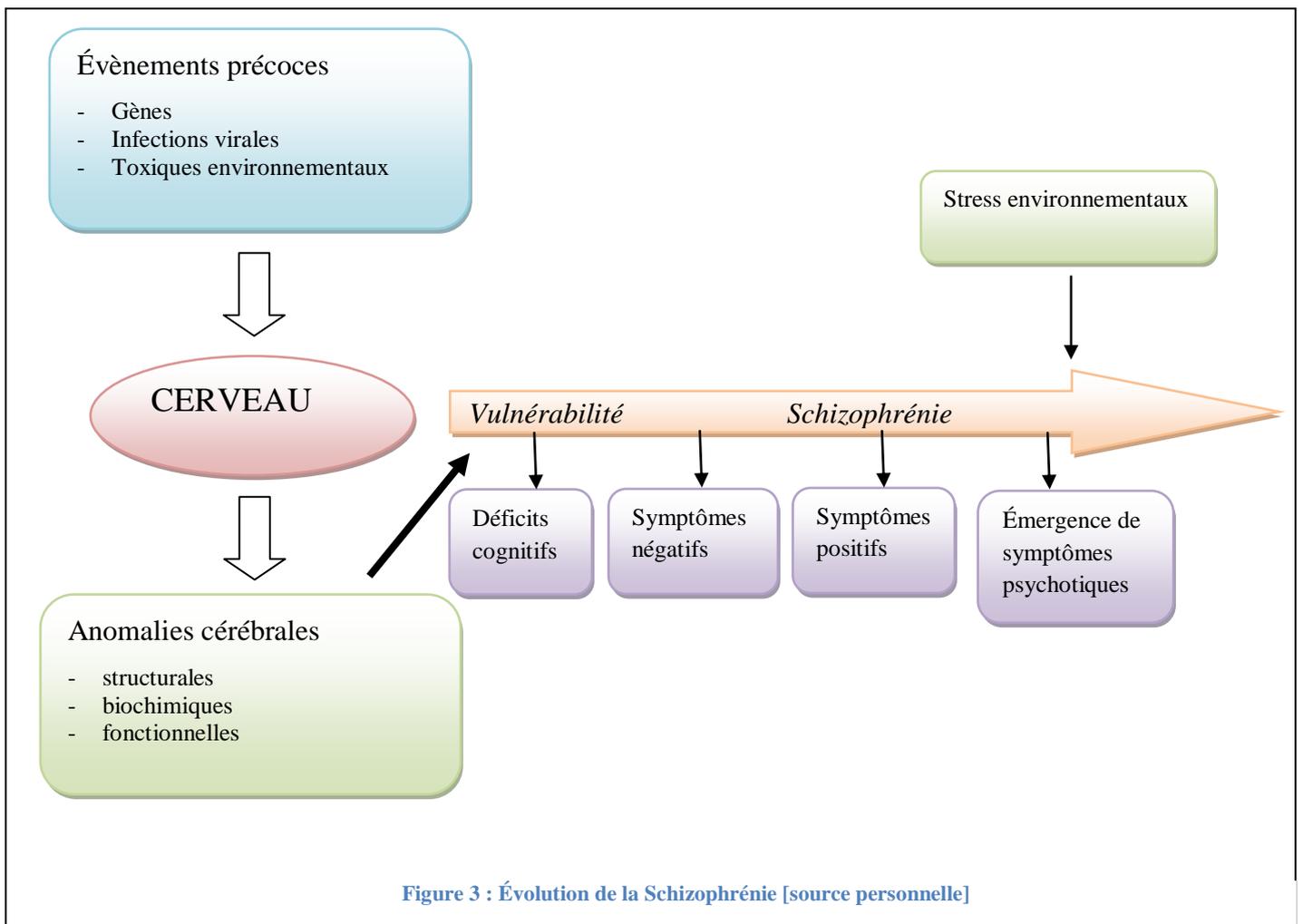


Figure 3 : Évolution de la Schizophrénie [source personnelle]

## *1.5. Différentes formes cliniques [1],[2],[4],[19]*

**La schizophrénie simple** est caractérisée principalement par un repli et une vie stéréotypée, rarement un syndrome délirant. Ce sont généralement des patients discrets, qui ont une bonne intégration sociale sans nécessiter de soins lourds ou une hospitalisation en psychiatrie.

**La schizophrénie paranoïde** comprend les symptômes délirants et hallucinatoires auditifs qui sont plus marqués que les autres symptômes alors que le fonctionnement cognitif et l'affect sont relativement préservés. Dans le délire paranoïde, les expériences délirantes sont riches et multiples. Tous les mécanismes et les thèmes peuvent être retrouvés avec plus spécifiquement des idées de persécution, de grandeur, d'influence et souvent des idées de dépersonnalisation. Les hallucinations auditives et cénesthésiques (terme demeuré ambigu, qui désigne un ensemble de sensations non spécifiques provenant du corps, indépendamment des données des appareils sensoriels) existent presque toujours. Les hallucinations olfactives et visuelles sont beaucoup plus rares.

**La schizophrénie hébéphrénique** a un début insidieux marqué par la pauvreté ou l'absence de délire et par la prévalence des syndromes dissociatifs. Les troubles du langage, du comportement et de l'affectivité sont plus marqués que les autres symptômes. Ces symptômes sont à l'origine d'un retrait social et d'une indifférence affective.

**La schizophrénie catatonique** dont le tableau clinique est dominé par une perturbation psychomotrice importante dont une immobilité motrice ou à l'inverse une activité motrice excessive, un négativisme extrême, un mutisme. On retrouve aussi une altération des expressions avec paramimies, rires immotivés et des stéréotypies.

**La schizophrénie indifférenciée** qui se caractérise par une schizophrénie non paranoïde, désorganisée ou catatonique.

**Le trouble schizo-affectif** est aussi appelé schizophrénie dysthymique. Il s'agit d'une période au cours de laquelle les symptômes de la schizophrénie sont associés à des signes

thymiques. Cette phase est précédée ou suivie d'une période d'au moins 2 semaines d'idées délirantes ou d'hallucinations sans symptôme thymique prononcé.

**La schizophrénie résiduelle** correspond à une schizophrénie sans symptôme psychotique manifeste (absence d'idées délirantes manifestes, d'hallucinations ou de discours désorganisé). La symptomatologie se limite à quelques bizarreries idéiques ou comportementales et à une régression des relations affectives.

Ces multiples types de schizophrénie se différencient par des signes cliniques différents au moment de l'évaluation ce qui génère un traitement et un pronostic différent.

## ***1.6.Diagnostic différentiel [4],[8],[33]***

Face à l'apparition de troubles psychotiques, il est toujours nécessaire d'éliminer une cause organique avant de porter le diagnostic de la schizophrénie.

### ***1.6.1.Abus ou usage de certaines substances psychoactives***

De très nombreuses substances peuvent induire des manifestations psychotiques (essentiellement des hallucinations ou des idées délirantes). Parmi celles-ci, on retrouve les hallucinogènes (LSD, belladone), les drogues psychostimulantes (cocaïne, crack, ecstasy), les anesthésiques antagonistes du récepteur NMDA (phénylcyclidine) et les euphorisants (l'héroïne, le cannabis). De même le sevrage de substances psychoactives peut induire des manifestations psychotiques tout comme le sevrage alcoolique ou le sevrage en barbituriques.

Une intoxication ou un sevrage de toxique sont suspectés lorsqu'il existe des éléments confusionnels (désorientation...) ou lorsque les hallucinations sont principalement de type visuel.

Des intoxications par les métaux lourds ou le monoxyde de carbone peuvent se manifester elles aussi par l'apparition de troubles psychotiques.

C'est pourquoi, devant l'apparition de troubles psychotiques, il est intéressant de réaliser un bilan à la recherche de toxine.

### *1.6.2. Utilisation de certains médicaments*

Certains médicaments peuvent être responsables de la survenue de manifestations psychotiques. Elles apparaissent le plus souvent dans un contexte confusionnel. Les médicaments les plus souvent impliqués sont les dopaminergiques (L-dopa, éphédrine), les catécholaminergiques, les anticholinergiques (atropine, correcteurs extrapyramidaux) et les produits stéroïdiens.

### *1.6.3. Affections neurologiques*

Certaines affections neurologiques peuvent se manifester, parfois dès le début de la maladie, sous la forme de troubles psychotiques : épilepsie, tumeurs cérébrales, traumatismes crâniens, accidents vasculaires, encéphalite, sclérose en plaques, leucodystrophie, maladie de Wilson, maladie de Huntington.

### *1.6.4. Pièges diagnostiques liés à la symptomatologie*

Certaines manifestations négatives de la schizophrénie sont difficiles à distinguer :

- De certaines manifestations dépressives ;
- De certains effets secondaires neurologiques des neuroleptiques (syndromes extrapyramidaux), difficiles à distinguer d'un émoussement affectif ou d'une perte de la volonté ;
- D'un repli lié aux manifestations positives de la maladie (hallucinations, délires) ;
- D'un manque de stimulations environnementales, comme cela peut se rencontrer au cours d'hospitalisation chronique.

## *1.7.Hypothèse protectrice des œstrogènes [34],[36]*

Les œstrogènes semblent avoir un effet protecteur sur les symptômes de la schizophrénie. Elles possèdent une action neuromodulatrice du système dopaminergique, en réduisant au niveau du striatum la concentration de dopamine (on parle d'effet « neuroleptic like »). Depuis quelques années, de nombreuses investigations ont montré que les œstrogènes diminuent le risque de décompensation, mais également qu'il existait une association entre la schizophrénie et une carence chronique en estrogènes chez les femmes schizophrènes appelée hypoestrogénie. En effet, un faible taux d'œstrogène dans le sang serait en lien avec la symptomatologie de la schizophrénie. A l'inverse, un taux élevé d'œstrogène dans le sang a un effet protecteur envers l'exacerbation des symptômes. [12],[35]

Ce constat semble se vérifier par l'évolution de la pathologie chez la femme en fonction de son cycle œstrogénique. En effet, on constate que les femmes développent la pathologie plus tardivement que les hommes. En effet, le climat œstrogénique étant plus élevé lors de la puberté, la femme développe plus tardivement la maladie. De plus, pendant la phase lutéale du cycle menstruel, de nombreuses femmes ressentent une amélioration de leur symptomatologie. Lors de la grossesse, la fluctuation des œstrogènes affecte les symptômes psychotiques ce qui entraîne une amélioration de la pathologie.

Les œstrogènes régulent au niveau cérébral l'organisation du développement et la maturation neuronale où ils jouent un rôle activateur. Les œstrogènes interviennent dans la formation des synapses et dans la croissance neuronale activant l'action du facteur de croissance neuronal et d'autres neurotrophines. Ils ont également un rôle dans la modulation de neurotransmetteurs, en particulier dopaminergiques, sérotoninergiques et glutaminergiques. Les relations œstrogènes-dopamine modulent la synthèse dopaminergique, par le biais de la tyrosine hydroxylase et bloquent les récepteurs dopaminergiques D2 en agissant comme un neuroleptique endogène, diminuant ainsi la transmission dopaminergique.

Comme nous l'avons vu précédemment, les neurotransmetteurs tels que la dopamine, sont impliqués dans la schizophrénie. On peut considérer au vue des nombreuses observations précédentes que les œstrogènes ont un rôle protecteur sur les cellules cérébrales.

Ces constatations expliqueraient la différence de symptomatologie entre les hommes, qui ont un taux d'œstrogène faible, et les femmes comme nous l'avons vu précédemment. Le taux d'hormones variant au cours de la vie d'une femme, les symptômes concordent avec leurs fluctuations. Cependant ces variations n'ont qu'une faible incidence sur l'état de la pathologie d'autant plus qu'un nombre important de patientes présentent une aménorrhée secondaire aux neuroleptiques.

### ***1.8.Evolution de la maladie [4],[8],[11],[19],[37]***

Cette pathologie débute généralement par deux phases :

Dans un premier temps, la phase prodromique se manifeste par le développement lent et graduel de signes et de symptômes variés comme le retrait social, la perte d'intérêt pour l'école ou le travail, la détérioration de l'hygiène et l'apparition de comportements inhabituels. Cette phase est généralement observée pendant une durée de 5 ans et survient souvent entre 15 et 25 ans. Ces signes se manifestent souvent après un évènement stressant bien identifiable, qui dans la plupart du temps est un évènement banal vécu par le patient comme un stress important. Les symptômes de la phase prodromique n'entraînent que rarement une consultation chez un spécialiste ou un suivi, car ils sont souvent considérés à tort comme des signes d'une crise d'adolescence, ou de la paresse ce qui peut entraîner une exclusion familiale ainsi qu'une désocialisation si aucune prise en charge n'est assurée.

Dans un second temps, la phase prépsychotique, suivant la période prodromique, débute par l'apparition de signes de la phase active (signes délirants accompagnés d'hallucination). Cet épisode est associé à de l'anxiété, à une forte agitation, parfois même à de l'agressivité, de la violence et des troubles du sommeil. Elle est généralement la cause de la première hospitalisation. Cet épisode aigu peut se résoudre tout seul et ne jamais revenir, on l'appelle

une « bouffée délirante aiguë » (BDA) où les épisodes aigus peuvent se succéder et évoluer vers une psychose chronique.

L'âge de début peut avoir une influence sur la physiopathologie et sur le pronostic. En effet, si l'âge de survenue est précoce, le pronostic est plus péjoratif. Si le début de la maladie est plus tardif, le pronostic est meilleur.

Le traitement précoce de la maladie permet une réduction rapide des symptômes et une meilleure réponse au traitement. Sa mise en place rapide permet de prévenir la détérioration cognitive et sociale liée à la répétition des épisodes psychotiques, mais aussi d'envisager de prévenir le risque de passage à l'acte suicidaire.

Cette maladie est considérée comme une maladie chronique mais c'est en réalité plutôt une maladie entrecoupée de périodes de rémission partielle ou complète. Il existe cependant des cas de résistance et de persistance des symptômes. La schizophrénie évolue le plus souvent de façon continue ou épisodique sous forme d'accès psychotiques. En général, les symptômes positifs répondent bien au traitement et s'atténuent (15 à 20% des schizophrénies débutantes évoluent favorablement). En revanche, les symptômes négatifs, répondant moins bien au traitement, persistent entre les épisodes de symptômes positifs. Au cours de l'évolution de la maladie, les symptômes négatifs peuvent devenir de plus en plus prononcés chez certains sujets pouvant être responsables d'une incapacité importante.

Les différents symptômes vus précédemment ont un impact sur la qualité de vie des patients à des degrés divers.

La diminution de la qualité de vie peut influencer l'observance des traitements neuroleptiques. Cela constitue un facteur défavorable pour la pathologie. L'observance se définit par la parfaite concordance entre la conduite du patient et les conseils et prescriptions du médecin mais aussi la capacité du patient à suivre un programme thérapeutique jusqu'à son terme. L'une des conséquences de l'évolution négative de la maladie est le risque de suicide, très fréquent chez les patients psychotiques (plus de 20 fois supérieur à la population générale). 40% des patients tentent de se suicider et 10% d'entre eux mettent fin à leur jour.

Le risque suicidaire est plus important dans les 10 premières années de la maladie. Les autres causes de mortalité sont naturelles, dues à leur comportement à risque (infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), comorbidité de certaines conduites addictives) mais aussi biologiques avec une prédominance du diabète, de l'obésité et de l'épilepsie. Il est donc important pour le personnel hospitalier d'apprendre à ses patients à développer leur capacité pour faciliter leur intégration ainsi que de les aider à avoir des objectifs de vie. Cette altération de la qualité de vie est également due aux effets secondaires très pénibles des neuroleptiques. Cette partie sera étudiée ultérieurement.

### ***1.9. Le suivi social***

En période de crise, l'hospitalisation des patients psychotiques est souvent nécessaire voire indispensable, pour permettre la mise en place d'un traitement ou sa stabilisation. Elle offre également un cadre rassurant et structurant dans les états d'agitations délirantes et d'anxiétés. L'hospitalisation est nécessaire lorsque :

- Le risque suicidaire ou homicidaire est important. Cette hospitalisation permet l'encadrement du patient et la suppression des objets dangereux ;
- La prise en charge d'une altération majeure du comportement est nécessaire, y compris pour les besoins quotidiens les plus élémentaires comme manger, se laver et s'habiller ;
- Un traitement rapide et efficace d'un épisode aigu incompatible avec le maintien à domicile doit être mis en place ;
- La mise en observation du patient est nécessaire pour une évaluation ou une réévaluation précise des troubles ou des conditions de l'observance thérapeutique ;
- L'instauration d'un nouveau traitement médicamenteux est nécessaire en vue d'établir la posologie correcte et de surveiller le risque de survenue d'effets secondaires ;
- Il faut isoler le patient de son environnement (difficultés relationnelles intrafamiliales).

### 1.9.1. *Les modes d'hospitalisations [4]*

La durée d'hospitalisation doit être un juste équilibre entre le risque d'amélioration incomplète, de rechute, et le risque que le patient devienne dépendant à l'hospitalisation, ce qui l'isolerait trop longtemps de son entourage. Il existe différents modes d'hospitalisation (Annexe 5):

- L'hospitalisation libre : c'est l'hospitalisation d'un patient avec son consentement. L'objectif est souvent l'équilibration d'un traitement dans les cas de rechutes délirantes, anxieuses ou dépressives.
- Le soin psychiatrique à la demande d'un tiers (SDT) : il s'agit d'une hospitalisation d'un patient sans son consentement, sous contrainte. Elle est généralement nécessaire lors des crises aiguës avec éléments délirants et/ou dissociatifs. Elle nécessite la demande d'admission par un tiers (membre de la famille ou toute autre personne susceptible d'agir dans l'intérêt du patient) et 2 certificats médicaux initiaux datant de moins de 15 jours (par un médecin n'exerçant pas dans l'établissement et un médecin exerçant dans l'établissement).
- Le soin psychiatrique sur décision d'un représentant de l'État (SDRE) : l'internement est employé lorsque « l'état du patient peut compromettre l'ordre public ou la sûreté des personnes ». Elle est prononcée par le préfet de police à Paris et par les préfets dans les départements. [38],[39]

La prise en charge ambulatoire suit l'hospitalisation complète une fois l'état psychiatrique du patient stabilisé. Il existe différentes structures intermédiaires :

- L'hôpital de jour : il permet une prise en charge structurée par une équipe pluridisciplinaire, où les patients peuvent suivre des activités thérapeutiques quotidiennes en fonction des objectifs cliniques fixés. Cette modalité est réservée à des formes cliniques toujours fortement symptomatiques, nécessitant un soutien quotidien. Cette alternative à l'hospitalisation permet un retour à domicile le soir et favorise le maintien de contact avec l'entourage social.
- Le CATTP (Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel) : il est souvent associé au CMP (centre médico-psychologique). Dans ces structures, les patients sont pris en charge par une équipe pluridisciplinaire, avec un contrat de temps fixé.

Dans ces centres, sont également proposées des activités thérapeutiques dans le but de favoriser la créativité, l'échange, la communication et le réapprentissage les gestes simples de la vie quotidienne.

- L'appartement thérapeutique : il est adapté au patient incapable de vivre seul. Il lui permet d'avoir une autonomie importante, tout en restant dans une structure encadrée. Les patientes sont seuls ou en colocation dans ces appartements.
- Le placement en famille d'accueil : ce type de placement est particulièrement adapté aux patients désocialisés ayant perdu leur propre entourage personnel. Il leur permet d'offrir un mode de vie structurant et convivial. [40]

Le suivi ambulatoire est un élément-clé permettant l'accompagnement d'un projet de soins au sein d'une équipe pluridisciplinaire (infirmier, ergothérapeute, intervenants sociaux, représentants légaux...). Le suivi mensuel permet d'évaluer la symptomatologie et de maintenir la stabilité avec un traitement à dose minimale efficace, de repérer et traiter les effets secondaires, de rappeler l'importance de l'observance médicamenteuse et les règles hygiéno-diététiques ainsi que de coordonner les différents intervenants et d'adapter la prise en charge en fonction du patient.

### *1.9.2. Les protections juridiques [4],[8],[40],[41]*

La maladie et le handicap, peuvent altérer les facultés des patients et les rendre incapables de défendre leurs intérêts. Le juge peut alors décider d'une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle...) par laquelle une autre personne les aide à protéger leurs intérêts. La protection doit être la moins contraignante possible, et en priorité être exercée par la famille. Elle distingue aussi les cas où la personne jouit encore de ses facultés mais est en grande difficulté sociale.

Il existe 3 types de protections juridiques (Annexe 6) :

- La sauvegarde de justice : il s'agit d'une mesure transitoire, simple, pouvant s'appliquer en urgence, intéressant tout patient majeur ou mineur émancipé « ayant besoin d'être protégé dans les actes de la vie sociale ». Le patient peut réaliser tous les actes seuls, mais ne peut se léser car il est protégé par la possibilité

de recours en nullité (en cas de déséquilibre entre la prestation du contrat suivi d'un préjudice financier pour le patient) ou en réduction (en cas de dépense inutile ou disproportionnée).

- La curatelle : C'est un régime de protection intermédiaire entre la sauvegarde de justice et la tutelle. Le patient reste autonome pour les actes conservatoires et l'administration de son patrimoine, cependant les différents actes qu'il peut effectuer seul peuvent être revus par le curateur. En fonction du degré de curatelle, le patient peut ou non gérer ses dépenses par exemple.
- La tutelle : C'est la plus contraignante des mesures de protection. Le juge la décide en cas d'altération des facultés, au point de ne plus pouvoir accomplir les actes de la vie civile, et donc d'avoir besoin d'être représenté d'une manière continue par une autre personne.

### *1.9.3. Invalidité, réhabilitation socioprofessionnelle [42], [43],[44]*

Les troubles psychotiques sont en général des pathologies chroniques et invalidantes qui nécessitent une prise en charge au long cours sur le plan chimiothérapeutique et sur le plan médico-social.

70 à 80% des patients souffrant de schizophrénie présentent une invalidation importante et se retrouvent sans emploi. Parmi les sujets sans domicile fixe, on retrouve une proportion importante de sujets malades mentaux dont de nombreux patients schizophrènes.

L'UNAFAM (Union Nationale des Familles et Amis de Malades Mentaux), au sein de la CFHE (Conseil Français des personnes Handicapées pour les questions Européennes), se mobilise pour une égalité des chances pour tous les citoyens, y compris pour les « handicapés psychiques » mais également pour la mise en place d'une politique répondant aux 22 règles pour l'égalisation des chances des handicapés adoptées par l'ONU en 1993. [4]

La schizophrénie est une maladie psychiatrique qui a un impact sur les réactions psychiques du malade. Les patients nécessitent une aide médicale mais également une aide dans leur réinsertion et dans leur réorientation professionnelle, accompagnée d'un suivi social.

La réinsertion du patient est une prolongation indispensable du traitement médicamenteux. Instaurée rapidement après le début du traitement, elle évitera la coupure entre le patient et le monde extérieur. La plupart des patients schizophrènes sont dans l'incapacité de travailler du fait de la maladie. La schizophrénie représente la première cause psychiatrique de demande d'Allocation aux Adultes Handicapés (AAH).

La loi du 11 février 2005 pour « l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » a créé les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH). Elles reçoivent le dépôt de toutes les demandes de droits ou de prestations qui relèvent de la compétence de la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) (anciennement dénommées commissions techniques d'orientation et de reclassement professionnel des adultes handicapés [COTOREP]). C'est le cas de la demande de reconnaissance du statut de handicapé, de l'évaluation du taux d'invalidité et des différentes mesures d'aide à l'insertion socioprofessionnelle. L'évaluation du taux d'invalidité permet, s'il y a lieu, l'attribution de l'AAH et de la carte d'invalidité. Pour ces deux avantages, le patient doit justifier d'un taux d'invalidité de 80% pour un ou plusieurs handicaps cumulés. [4],[45]

#### *1.9.4.AAH (Allocation pour Adulte Handicapé)[4],[44], [46],[47]*

L'AAH est financée par l'État et versée par la Caisse d'Allocations Familiales ou la Mutualité Sociale Agricole. Son attribution se fait sous réserve de conditions de ressources inférieures à un plafond prévues. Pour en bénéficier, il faut remplir les conditions suivantes :

- Bénéficier de l'attribution par la CDAPH d'une incapacité permanente partielle de travail (IPP) de 80% ou plus (ou inférieure à 80% assorti de la clause de reconnaissance d'incapacité de travail pour raisons de handicap physique ou mental) ;
- Être âgé de plus de 20 ans ;

- Ne pas être titulaire d'une pension d'invalidité ou d'une rente d'accident de travail d'un montant égal à l'AAH ;
- Être de nationalité française ou d'un pays de la CEE (communauté économique européenne) (sous certaines conditions) ou d'un pays conventionné (Suède) ;
- Résider en France ;
- Ne pas dépasser le plafond prévu par les ressources. En cas de dépassement, l'AAH est versée partiellement jusqu'à occurrence du plafond cumulatif (ressources + AAH) ;

Le montant de l'AAH varie en fonction des ressources de la personne handicapée et de celles de son conjoint, concubin ou partenaire de Pacs. Son montant maximal est donné aux personnes ne disposant d'aucun revenu. Il s'élève à 790,18€. Lorsque la personne handicapée perçoit d'autres revenus que l'AAH, le montant perçu est alors réévalué en fonction des autres ressources perçues.

La durée d'attribution de l'AAH est fixée par la CDAPH pour un à 5 ans mais cette durée peut s'étaler de 1 à 10 ans si l'IPP est supérieure à 80%. La révision ou la suppression de cette allocation peut être à tout moment décidée par la CDAPH.

## 2.Schizophrénie et maternité

Nous avons vu précédemment que la schizophrénie est une maladie du jeune adulte, dont les symptômes de la maladie entraînent une souffrance du malade ainsi que de l'entourage. Les traitements mis en place ont une activité anti-délicante et anti-hallucinoaire. Ils ont révolutionné le devenir et le pronostic de la schizophrénie, et ont permis la stabilisation de la pathologie et la réinsertion des patientes. Cette réinsertion implique de nouvelles questions comme la grossesse chez ces femmes. Cette question pose une interrogation éthique pour les professionnels qui y sont confrontés du fait de la pathologie de la mère, de ses conditions sociales souvent précaires et de son isolement. Le clinicien doit se demander ce que signifie le désir de grossesse chez cette femme et comment l'accompagner pour que ce désir de grossesse devienne le projet d'avoir un enfant.

Chez les patientes présentant une schizophrénie, les accouchements prématurés, les retards de croissance intra-utérine et les faibles poids de naissance sont plus fréquents. [48]

### *2.1.Schizophrénie et grossesse*

#### *2.1.1.Sexualité, fécondité chez les schizophrènes*

Avant de parler de grossesse, il est important de voir comment se passent la sexualité et la fécondité chez ces femmes.

##### *2.1.1.1.Sexualité [50],[51],[52],[53],[54]*

Le désir et les fantasmes des femmes schizophrènes apparaissent qualitativement similaires à la population générale (depuis quelques années). Cependant, la maladie limite la possibilité de les exprimer de façon satisfaisante et adéquate. En effet, c'est une maladie de l'appareil psychique, qui touche la capacité à penser, à imaginer, à éprouver, à ressentir et à désirer. De plus, les déficits cognitifs et relationnels causés par la maladie amputent les capacités relationnelles du sujet, le désocialisent et appauvrissent sa sexualité. C'est pourquoi, il peut y avoir un retentissement sur la sexualité. C'est pour ces raisons qu'au niveau

quantitatif, les femmes schizophrènes ont moins de désir sexuel et moins de satisfaction émotionnelle et physique. [49],[55],[56],[57]

Malgré la fréquence des troubles sexuels chez la patiente schizophrène, peu d'études ont été réalisées sur le sujet. Le lien entre schizophrénie et sexualité est variable et complexe, différent entre les hommes et les femmes. Plusieurs arguments peuvent expliquer ce manque d'information : la difficulté des patients à en parler, la difficulté des médecins et autres professionnels de santé à aborder le sujet ou encore l'absence d'outil adéquat d'évaluation des comportements sexuels. La sexualité est un sujet délicat à aborder avec les patientes schizophrènes que ce soit à cause du déni de la patiente ou de la pudeur du psychiatre. Les médecins ont également l'impression que leurs patientes psychotiques, à cause de la symptomatologie, ne peuvent être concernées par la sexualité. Cependant, cette question est indépendante de la maternité. Il est important d'évoquer cette question avec les patientes afin de les accompagner si nécessaire dans le travail de deuil d'une maternité qu'elles ne pourraient assumer ou d'un enfant qu'elles ne seraient en mesure d'élever même si elles s'en sentent capable. [55],[56],[58]

Les troubles de la sexualité ont deux causes : la maladie et les effets secondaires des neuroleptiques. La sexualité est un comportement ayant d'autres facteurs comme l'histoire personnelle, l'éducation et l'expérience personnelle. [56]

Il existe différentes modifications du comportement sexuel : sur le désir sexuel, sur la stimulation de l'activité sexuelle, sur l'orgasme, sur le fonctionnement sexuel et sur la satisfaction sexuelle. Ces troubles sont à différencier des troubles de la fonction reproductive (aménorrhée, galactorrhée) et des troubles de l'identité sexuelle. On retrouve chez les patientes schizophrènes un appauvrissement des rapports sexuels, une baisse ou une perte d'intérêts pour la sexualité, une baisse de la fréquence des rapports sexuels et des performances sexuelles.

Les troubles de la sexualité imputables à la pathologie elle-même sont :

- Le manque d'intérêt pour l'activité sexuelle pouvant être dû à un faible degré de compétence sociale (méconnaissance de la physiologie et de l'anatomie), au manque d'expérience de relations sexuelles et au fort taux de célibataires ;
- Les troubles cognitifs ;
- Les troubles du jugement ;
- Les symptômes délirants et hallucinatoires (altération de la perception corporelle).

Les traitements, quant à eux, baissent l'intérêt et le désir, par la sécheresse des muqueuses, par la sédation, par l'aménorrhée, par la prise de poids et par des syndromes extrapyramidaux invalidants. Les effets des antipsychotiques sur la sexualité sont à la fois centraux et périphériques et sont liés :

- Au blocage des récepteurs histaminiques pouvant être à l'origine d'une diminution de l'activité sexuelle ;
  - A l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques par leurs effets inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ;
  - Au blocage des récepteurs dopaminergiques d2 : augmentation du taux plasmatique de prolactine responsable d'une diminution de la testostérone, d'une aménorrhée, de galactorrhée et d'une diminution globale de l'activité sexuelle.
- [56],[58]

Si la majorité des patients schizophrènes souffrent d'une diminution de leur activité sexuelle, certains présentent au contraire une augmentation de cette activité, en général due à la symptomatologie de la pathologie. En effet, chez les patients paranoïdes, les idées de persécutions à thématique de viols ou d'abus sexuels sont fréquentes. Les hallucinations auditives peuvent être chargées de propos obscènes, vulgaires ou orduriers.

La sexualité et la fertilité sont inférieures à la population générale cependant elles ont augmenté ces dernières années avec la désinstitutionnalisation de ses patientes.

### 2.1.1.2. Conjugalité [54]

La conjugalité ou le mariage impliquent divers facteurs sociaux et de personnalité permettant la rencontre, la stabilité affective dans la durée et la construction d'un projet de vie commun.

L'un des symptômes de la schizophrénie est le déficit social, ce qui a des conséquences notamment sur la vie sociale des patients. Ces symptômes perturbent les facteurs sociaux nécessaires pour avoir une vie de couple. C'est ce qui explique que les femmes schizophrènes ont tendance à être célibataire et à avoir des difficultés à entretenir des relations proches, à s'engager dans une relation affective durable, à avoir un partenaire ou un mari. Le taux de mariage dans la population schizophrène est donc inférieur à la population générale. Ces problèmes relationnels sont une des raisons pour lesquelles les patientes schizophrènes ont un nombre plus important de partenaires au cours de leur vie et un nombre moins important de partenaires réguliers. Les relations sexuelles non désirées ou non protégées sont plus importantes chez ces patientes, qui étant plus vulnérables, sont plus facilement victimes d'agressions sexuelles, d'où un risque accru de grossesses involontaires. [49],[59]

Souvent les mères schizophrènes n'ont pas de père pour leur enfant, soit parce qu'il s'agit d'un partenaire de passage qui n'est pas au courant de son statut de géniteur, soit parce qu'il a été exclu de son statut de père par la mère. Cette exclusion est souvent due à la pathologie : raisonnement délirant de la mère, patiente ne tolérant pas l'intervention du père. [60]

### 2.1.1.3. Fertilité et fécondité [59]

La fertilité et la fécondité des patientes schizophréniques sont globalement inférieures à celles de la population générale mais ce taux a tendance à augmenter depuis les années 1970. Cette différence est d'autant plus importante que la pathologie débute précocement et qu'elle est marquée par une évolution déficitaire. [61]

Nous verrons ultérieurement que l'un des effets secondaires des antipsychotiques est l'hyperprolactinémie. La prolactine est sous le contrôle inhibiteur de la dopamine. C'est

pourquoi les traitements antipsychotiques, qui diminuent la dopamine, engendrent une diminution du rétrocontrôle inhibiteur et donc une augmentation de la prolactine. La prolactine a différentes fonctions :

- Une stimulation de la production de lait par les cellules alvéolaires du sein (notamment au cours de l'allaitement) ;
- Le développement et la croissance des glandes mammaires (notamment au moment de la grossesse) ;
- Une réduction de la sécrétion de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone) par l'hypothalamus et donc une diminution des taux circulants de Hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH), hormones essentielles au développement folliculaire, à la synthèse des hormones sexuelles et à l'ovulation.

Les antipsychotiques de seconde génération sont mieux tolérés et entraînent moins d'effets secondaires notamment au niveau de l'hyperprolactinémie. L'hyperprolactinémie est responsable d'une diminution de la fertilité ce qui explique que les patientes sous neuroleptiques de seconde génération ont une meilleure fertilité que celles sous neuroleptiques de première génération. L'augmentation de la prolactine induite par les traitements neuroleptiques notamment de 1<sup>ère</sup> génération, entraîne des règles irrégulières voire même une aménorrhée avec une diminution ou une absence de règles. Cet effet peut faire penser aux femmes qu'elles sont infertiles or une grossesse est possible dans ce cas, même en l'absence de règles si une ovulation est présente. Il est donc important d'apprendre, à toutes les patientes schizophrènes, à reconnaître les signes d'une grossesse, pour ne pas retarder le diagnostic de grossesse et donc la possibilité d'une interruption volontaire de grossesse (IVG). [50],[62]

L'hyperprolactinémie peut donc avoir deux conséquences : une réelle infertilité par absence d'ovulation et une fausse impression d'infertilité avec une ovulation. C'est pourquoi, ces femmes peuvent avoir tendance à avoir des relations sexuelles sans contraception augmentant ainsi le risque de grossesse non désirée. [54],[61],[62],[63],[64]

## 2.1.2. *Grossesse normale*

### 2.1.2.1. Législation et droit de la femme enceinte

Que la femme soit psychotique ou non, une législation particulière existe pour la grossesse. Elle doit être déclarée avant la 14<sup>ème</sup> semaine de grossesse (< 16 Semaines d'Aménorrhée (SA)) afin de bénéficier des avantages socio-économiques. Cette déclaration doit se faire à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) et à la Caisse D'allocation Familiale (CAF).

La législation de la protection maternelle régleme l'activité professionnelle des femmes enceintes. Elle détermine les activités interdites durant la grossesse. Parmi ces activités on retrouve, le travail de nuit et le travail nécessitant le port de charges lourdes. La loi interdit également le travail 2 semaines avant l'accouchement et 6 semaines après l'accouchement. [65]

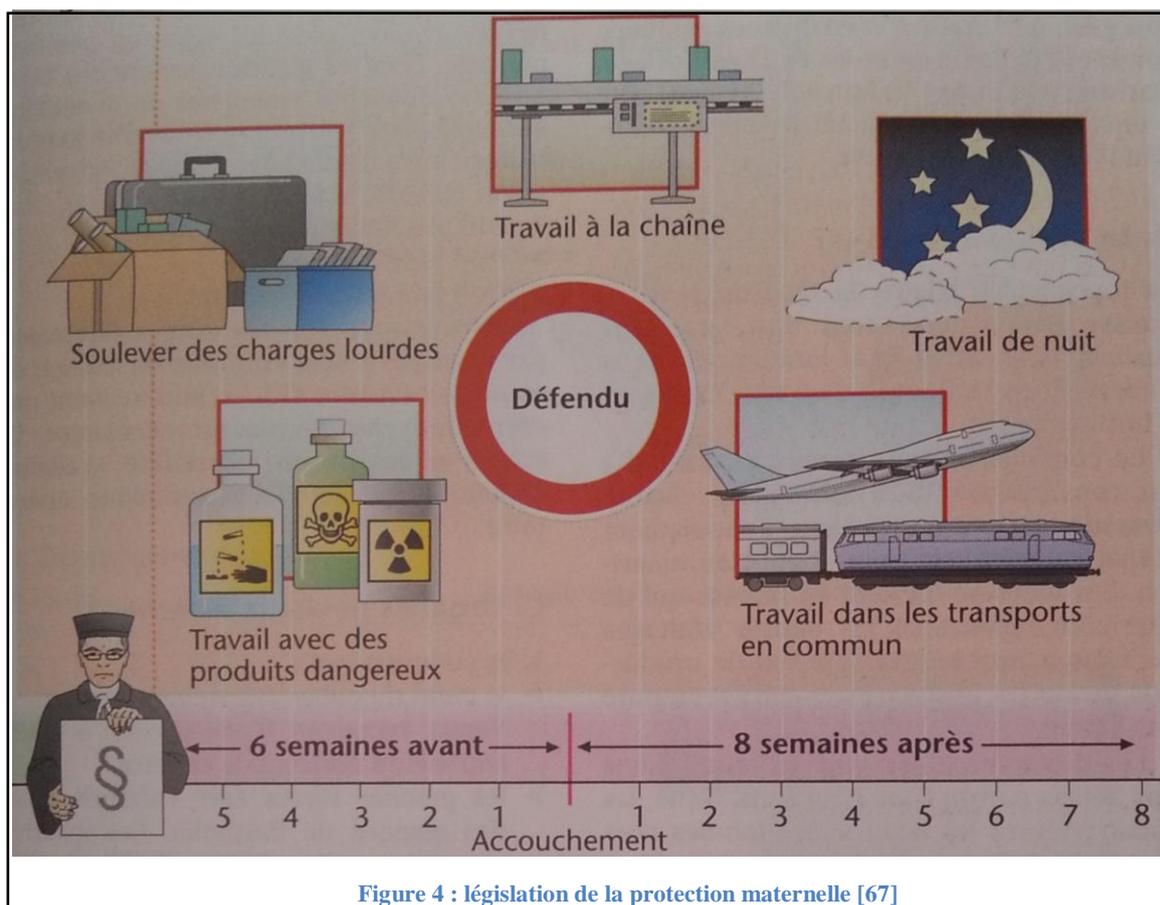
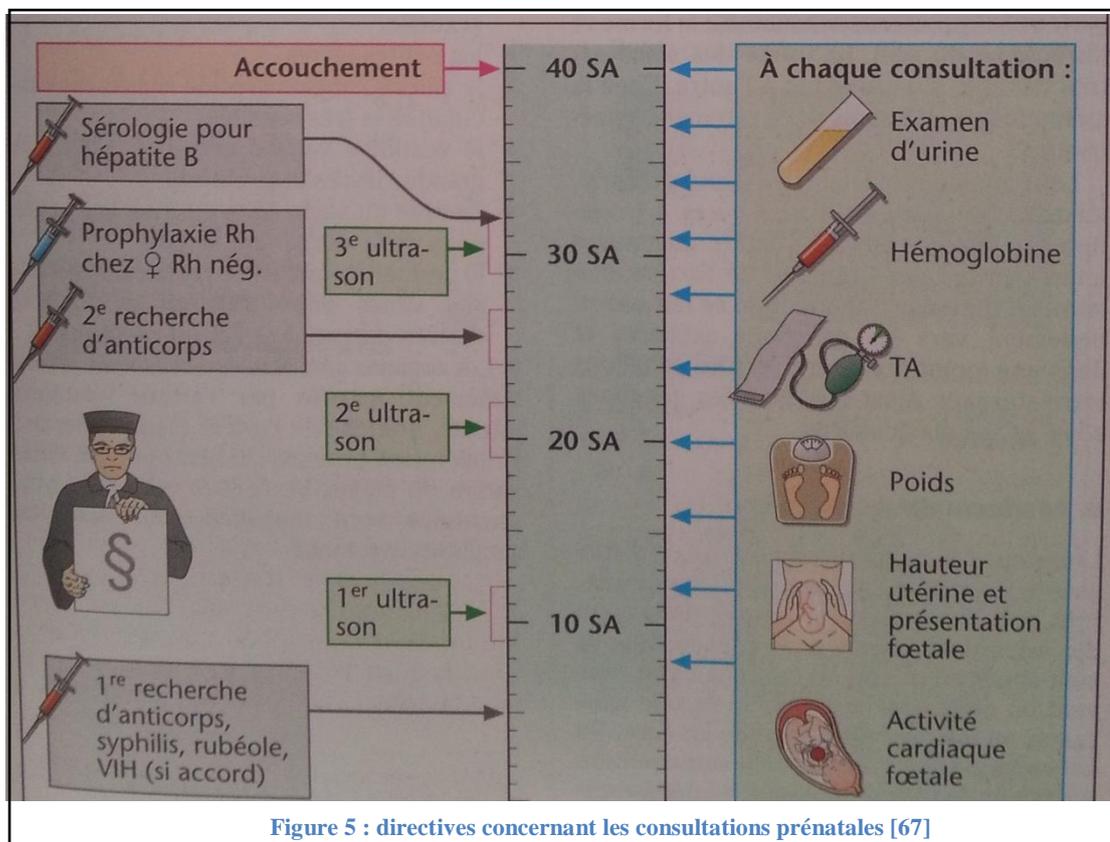


Figure 4 : législation de la protection maternelle [67]

La déclaration à la CPAM permet le paiement de l'indemnisation pendant le congé maternité. Sauf indication contraire dans le Code du Travail, l'indemnisation journalière correspond à 84% du gain journalier de base. La durée du congé maternité dépend du nombre d'enfants, ainsi pour un premier enfant, il commence 6 semaines avant la date prévue de l'accouchement et se termine 10 semaines après la date prévue d'accouchement. [66],[67]

### 2.1.2.2.Consultations prénatales [66],[67]

Pendant la grossesse, la femme doit avoir 7 examens médicaux obligatoires. Le premier examen médical doit avoir lieu avant la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Les autres examens doivent avoir une périodicité mensuelle après le 1<sup>er</sup> jour du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse et jusqu'à l'accouchement.



La première consultation prénatale permet la déclaration de la grossesse et le dépistage des grossesses à risque. Elle doit avoir lieu avant la 14<sup>ème</sup> SA et de préférence après l'échographie de datation (12 SA). Cette consultation permet d'informer la patiente sur le suivi de la grossesse, de remplir le formulaire de déclaration de la grossesse, de réaliser une auscultation cardiaque et pulmonaire de la mère, un examen du col, des seins, un frottis. Cette consultation permet également la recherche de certaines pathologies comme la toxoplasmose, la syphilis, la rubéole.

L'entretien du 4<sup>ème</sup> mois peut être fait n'importe quand pendant la grossesse. Il permet l'expression des attentes et des besoins des futurs parents. Cet entretien peut-être fait individuellement ou en couple. Toutes les femmes doivent en bénéficier, notamment les plus vulnérables ou les plus isolées, ce qui est généralement le cas des patientes schizophrènes. Il peut être réalisé en milieu hospitalier ou libéral, par une sage-femme ou un autre professionnel de la naissance reconnu par le réseau de périnatalité.

La seconde consultation prénatale a lieu au 4<sup>ème</sup> mois (16 SA à 20 SA). Il permet d'exprimer le résultat de la déclaration de grossesse : résultat des examens obligatoires et systématiques, de dépister les facteurs de risque de la grossesse méconnus comme la violence conjugale, l'incontinence anale et urinaire, la consommation de certains toxiques (alcool, tabac et médicaments). Il permet également de prescrire l'échographie du deuxième trimestre vers 22 SA.

La consultation du 5<sup>ème</sup> mois (20 SA à 24 SA) permet de prescrire le bilan du 6<sup>ème</sup> mois : AgHbs, taux d'hémoglobine.

La consultation du 6<sup>ème</sup> mois (24 SA à 28 SA) est le moment de l'expression des résultats du bilan du 6<sup>ème</sup> mois et de l'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre. Elle permet l'adaptation de la conduite thérapeutique en fonction des résultats et la prescription d'échographie supplémentaire, si nécessaire, ainsi que l'échographie du 3<sup>ème</sup> trimestre vers 32 SA.

La consultation prénatale du 7<sup>ème</sup> mois permet de prévoir l'accouchement, d'informer la future mère sur les signes qui devront l'inciter à consulter les urgences. C'est également le

moment des cours de préparation psychoprophylactique à l'accouchement, de la prescription de la consultation d'anesthésie sur le lieu de l'accouchement et de l'échographie du 3<sup>ème</sup> trimestre.

La consultation prénatale du 8<sup>ème</sup> mois (32 SA à 36 ½ SA) est la période du bilan de fin de grossesse. Elle doit avoir lieu dans l'établissement de l'accouchement et permet l'évaluation du pronostic de l'accouchement.

La consultation du 9<sup>ème</sup> mois (36 ½ SA à 41 SA = terme) permet l'évaluation du pronostic de l'accouchement (volume fœtal, présentation) et de rappeler les situations devant entraîner une consultation aux urgences.

La consultation à 39 ½ SA a lieu dans la maternité de l'accouchement. C'est la consultation de surveillance de fin de grossesse. Elle permet l'évaluation du col utérin, de la quantité de liquide amniotique. Le déclenchement est proposé selon le protocole de l'établissement.

### *2.1.2.3. Modification hormonale [67],[68]*

Pendant la grossesse, de nombreuses modifications hormonales ont lieu.

Il y a 2 types d'hormones pendant la grossesse : les hormones placentaires et les hormones maternelles.

- Les hormones placentaires
  - La  $\beta$ hCG, qui permet le maintien du corps jaune en attendant que le placenta soit en mesure d'assurer la sécrétion de progestérone et d'œstrogène. Cette hormone est donc importante au stade précoce de la grossesse. En début de grossesse, son taux double pratiquement tous les 2 jours pour atteindre son maximum la 12<sup>ème</sup> SA.
  - HPL : Cette hormone synthétisée par le syncytiotrophoblaste, est détectable dans le sérum maternel à partir de la 6<sup>ème</sup> SA et augmente progressivement

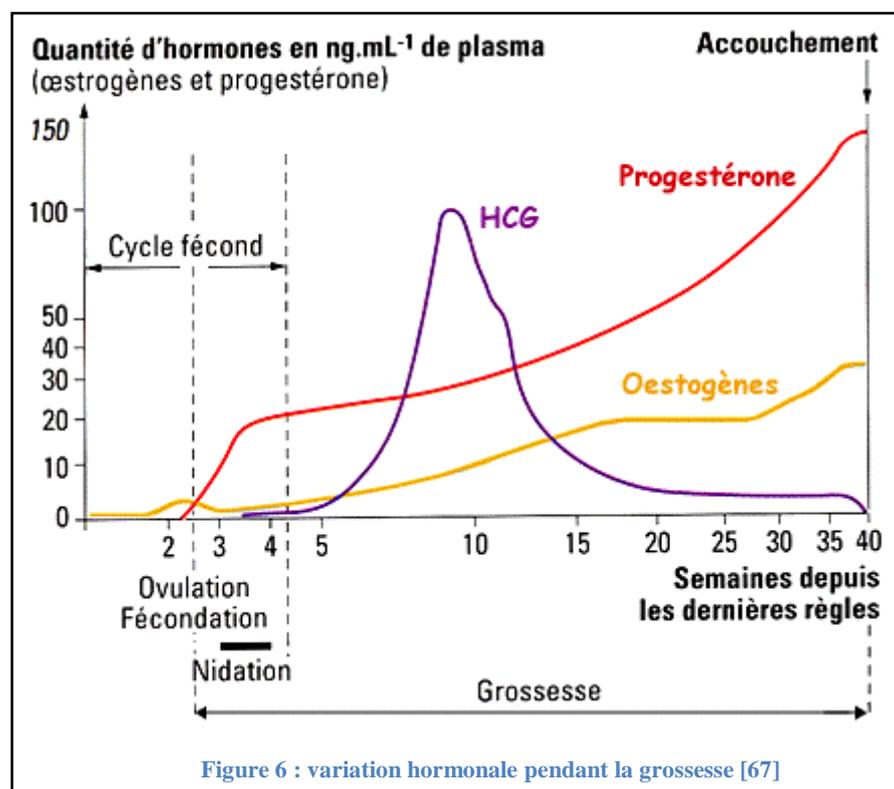
jusqu'à l'accouchement. Elle a une activité lipolytique, un effet anti-insuline. Elle permet le développement des seins et la formation du lait.

- La progestérone qui est l'hormone de la grossesse. Elle a de nombreuses actions notamment au niveau de l'endomètre (mise en repos de la musculature utérine, relâchement du tissu conjonctif, distension des organes creux).
- Les œstrogènes dont le taux est élevé pendant la grossesse. Le taux d'œstradiol augmente de 100 fois pendant la grossesse et stimule la croissance de l'utérus durant la grossesse.

- Les hormones maternelles

- La prolactine : son taux est croissant tout au long de la grossesse. Son but est de stimuler les tissus de la glande mammaire et de préparer ainsi la formation du lait.

Toutes ces modifications hormonales font que la grossesse est une période de fragilisation pour toutes femmes. Elles peuvent être susceptibles de voir resurgir des problèmes psychoaffectifs préexistants. Les principaux risques de la grossesse sont la dépression post-partum qu'il est important de prévenir ainsi que le risque de maltraitance.



### *2.1.3. Grossesse chez les femmes atteintes de schizophrénie*

Actuellement, il y a une augmentation du nombre de grossesses chez les femmes schizophrènes, ce qui soulève de nombreux problèmes éthiques et requière une prise en charge spécifique, adaptée et pluridisciplinaire. Il est recommandé d'informer la patiente sur la raison de cette prise en charge et sur l'équipe médicale qui la fera. [69]

#### *2.1.3.1. Le désir [49],[54]*

Nous avons vu précédemment que les femmes schizophrènes ont plus de partenaires et subissent davantage de violences sexuelles ou physiques que dans la population générale, ce qui augmente le nombre de grossesses non désirées, non programmées et les interruptions de grossesses.

Le désir d'enfant résulte de multiples facteurs à la fois collectifs, quand il s'agit d'assurer la reproduction de l'espèce, et individuels, dans la transmission de l'histoire personnelle. En général, pour la plupart des femmes, la grossesse est une preuve de féminité et de fertilité. A l'inverse, la crainte d'une infertilité même transitoire ou occasionnelle, peut susciter une angoisse identitaire.

Pour les femmes schizophrènes, la maternité est un moyen de normalisation, une possibilité d'être valorisée, d'accéder à un statut autre que celle de malade (souvent marginalisant). C'est une façon pour elles d'affirmer la liberté de disposer de leur corps comme bon leur semble. Cela leur permet d'échapper à l'influence de leur entourage familial, social et médical souvent vécu comme infantilisant voire intrusif. C'est également un moyen de se sentir comme les autres femmes.

La grossesse est également une façon d'installer ou de renforcer le déni de la pathologie. Ceci est conforté par le fait que pendant la grossesse, les traitements sont généralement diminués sans exacerbation de la symptomatologie. De plus, l'amélioration clinique vient confirmer l'illusion de la disparition ou de l'inexistence de la pathologie. En effet, nous avons vu précédemment que pendant la grossesse, le taux d'œstrogène était très

important, ce qui expliquerait une diminution de la symptomatologie. C'est pourquoi la posologie des traitements peut être diminuée lors de la grossesse et pas seulement pour des raisons pharmacologiques.

Souvent le projet de grossesse est en décalage avec la réalité. La schizophrénie entraîne des difficultés à appréhender le réel. Le désir d'enfant est bien souvent un rêve abstrait se suffisant à lui-même ou alimentant la problématique délirante. Le désir de grossesse et d'enfant ne coïncide pas toujours chez les patientes schizophrènes, ce qui s'observe, à l'extrême, dans les cas d'interruptions volontaires de grossesse ou les abandons d'enfants répétés. Il est parfois difficile de discerner le véritable désir, de les accompagner jusqu'à l'accouchement et souvent longtemps après, ou de les aider lors d'une éventuelle interruption de grossesse demandée secondairement. La prise en charge est complexe et très variable en fonction de la pathologie de la mère, l'entourage social et familial, la capacité pour ces mères à accepter de l'aide. Il est cependant possible pour elles de décider de fonder une famille, et donc de désirer cette grossesse.

Ce projet ne peut toutefois être abordé que si la femme se reconnaît malade et dispose d'une information minimale sur sa pathologie. Cependant, il est rare pour un psychiatre d'être confronté à une patiente qui demande conseil avant la mise en route d'une grossesse.

### *2.1.3.2. Le déroulement de la grossesse [71]*

Certains facteurs permettent à la grossesse de se dérouler dans de bonnes conditions, d'autres à l'inverse sont défavorables :

- Facteurs favorables : pathologie psychotique maternelle stabilisée, décision de grossesse mûrie par les parents, contexte familial et social favorable, suivi psychiatrique rapproché, concertation entre équipes psychiatriques et gynéco-obstétricales ;
- Facteurs prédictifs de grossesse à risque : déni de la pathologie psychotique, grossesse non planifiée et a plus forte raison non désirée, abus de tabac, d'alcool et de drogue, obésité, carence en folates, sexualité chaotique, partenaires multiples, comportement à risque d'infection par le VIH. [3]

Un travail de collaboration doit pouvoir être mis en place le plus tôt possible avec la pédopsychiatrie, le psychiatre de liaison intervenant à la maternité, le service de gynécologie-obstétrique et la protection maternelle et infantile (PMI). Ce travail constitue un véritable réseau de soins autour de la patiente et nécessite une cohérence dans le discours des différents professionnels de santé. Elle permet à l'équipe de psychiatrie adulte de maintenir les soins de la mère dans une distance thérapeutique, de l'aider à se représenter son enfant. Cette collaboration permet aussi d'anticiper le risque de psychose ou de dépression post-partum, car les décisions à prendre sont lourdes de conséquences et l'anticipation permet une meilleure prise en charge. Par contre, l'introduction de pédopsychiatrie est souvent plus compliquée. En effet, souvent les mères refusent cette orientation qui signifie pour elles, de donner naissance à un enfant malade comme elles et qui les confronte à une image de mauvaise mère, même s'il s'agit en réalité de l'aider dans l'établissement d'une distance adéquate avec son enfant. Ce travail de collaboration est indispensable dans la continuité de l'ante au postnatal afin de prévenir les effets gravement délétères des ruptures survenant à la première année du post-partum. L'entretien du quatrième mois fait partie de la mesure pivot du *Plan Périnatalité 2005-2007 : humanité, proximité, sécurité, qualité*. Il s'agit de préparer les conditions de l'accueil psychique du bébé avec autant de soin que l'on met à préparer son accueil physique. [61],[62],[69],[70],[72],[73]

Afin de favoriser la collaboration entre les différentes spécialités, des unités existent pour sécuriser, structurer la prise en charge périnatale. Ces unités sont créées suite au « plan de périnatalité 2005-2007 ». Il imprime au soignant la nécessité de prendre en charge l'individu dans sa globalité, en réseau entre la santé du corps et la santé mentale, sans oublier la qualité de vie et de façon générale la santé sociale de l'individu. [74],[75]

Dans la population des femmes schizophrènes, il y a moins de grossesses planifiées, plus de grossesses non désirées et plus d'IVG que dans la population générale. Le retard de diagnostics de grossesse est également plus fréquent, en effet la moitié de ces patientes ont leur première consultation après la 25<sup>ème</sup> semaine. [70]

Durant la grossesse, les complications obstétricales sont plus fréquentes. Il s'agit essentiellement de troubles de l'équilibre glycémique allant jusqu'au diabète gestationnel, de naissances prématurées et de poids de naissance plus faibles. Ces patientes sont également plus à même de consommer des toxiques (tabac, alcool et autres toxiques) pendant la grossesse et d'être victimes de violences physiques. [3],[59],[62],[70]

Elles doivent avoir un suivi très régulier de la grossesse, accepter la poursuite de leur traitement antipsychotique et respecter certaines règles hygiéno-diététiques. Il est recommandé de proposer systématiquement à toute femme en cours de grossesse une éducation visant à :

- La compréhension de la physiologie de la grossesse,
- La reconnaissance de symptômes significatifs pouvant survenir tout au long de la grossesse. [54],[69]

#### *2.1.3.2.1. Évolution des troubles psychotiques*

Nous avons vu précédemment que pendant la grossesse, la pathologie psychiatrique était améliorée du fait de l'augmentation du taux d'œstrogène. En effet, on constate une diminution des posologies médicamenteuses, nécessaire au contrôle de la maladie durant cette période, et des manifestations psychotiques moins fréquentes. La grossesse peut néanmoins faire évoluer les troubles psychiatriques. Cependant des études récentes montrent que la période de grossesse est une période de vulnérabilité avec un risque élevé de récurrence de pathologies psychiatriques. L'évolution des troubles psychiatriques au cours de la grossesse chez les patientes schizophrènes est donc difficile à prévoir du fait de ses contradictions. C'est pour cette raison que l'étayage des professionnels de santé est important afin de parer le plus rapidement possible à toute rechute éventuelle en détectant et en traitant les premiers symptômes et ainsi d'éviter une décompensation sévère. [73]

Le déni psychotique de grossesse se retrouve chez les patientes dans l'impossibilité complète d'élaborer l'idée de la grossesse et l'angoisse qu'elle provoque. Contrairement au

déni de grossesse non psychotique, chez les femmes schizophrènes le déni peut se prolonger dans une croyance délirante au sujet du bébé. [61]

Les modifications physiques, ayant lieu durant la grossesse, sont une des raisons pouvant déstabiliser la pathologie. La grossesse peut être vécue comme un corps étranger à l'intérieur de soi, voire une tumeur. Le futur bébé n'est pas représenté et l'accouchement sera vécu comme une amputation. Le fœtus peut être assimilé à un parasite qui se nourrit au dépens de la mère, la déforme, ce qui peut augmenter les angoisses de ces patientes déjà fragilisées. Le changement de son corps, les modifications physiques peuvent également entraîner la réapparition d'idées délirantes. Ces représentations peuvent engendrer des décompensations. De plus, la peur de perdre son enfant, peut entraîner un déni de la pathologie, un refus de soin psychiatrique avec pour conséquence un arrêt du traitement et un risque accru de décompensation. [3],[61]

Dans d'autres cas, la mère présente de véritables capacités maternelles, voit ce fœtus comme un organe surajouté, un prolongement d'elle-même ce qui l'apaise et améliore son état psychotique pendant la grossesse. Mais dans les tous premiers mois de l'enfant, bien souvent, les processus de séparation sont mal perçus et parfois à l'origine de nouvelles décompensations délirantes. [3],[61]

Chez les patientes les plus à risque, le début du travail est plus difficile à repérer. Chez ces femmes le risque de prématurés et d'infanticides est plus élevé. Souvent le psychiatre est le seul contact pour ses patientes, qui ont des difficultés à s'inscrire dans un suivi gynécologique régulier. Il est donc important pour les cliniciens de connaître les difficultés de leurs patientes afin de pouvoir les aider au mieux et d'établir des liens avec les obstétriciens et avec les services de planning familial, afin d'optimiser la prise en charge de ces femmes enceintes ainsi que leur accouchement. La façon de voir et de ressentir la grossesse a une influence sur la manière d'appréhender l'arrivée du futur enfant. Il faut évoquer avec la patiente l'impact de la maternité sur l'évolution du trouble et inversement, la réduction de la capacité à assumer la fonction parentale que peut entraîner la maladie. [3],[54],[61],[72],[76],[77]

Une grossesse qu'elle soit désirée ou non nécessite un suivi et un apprentissage des problèmes spécifiques à la grossesse et les mesures nécessaires pour rester en bonne santé.

#### 2.1.3.2.2. La relation mère-enfant pendant la grossesse [54],[78]

La future mère constitue tout au long de sa grossesse un lien d'influence et de dépendance réciproques avec son fœtus. Il existe deux types de relations : la relation du fœtus à sa mère et la relation de la mère à son fœtus.

Pendant la grossesse, différents systèmes sensoriels se développent chez le fœtus pour devenir progressivement réceptifs au cours de la vie intra-utérine. C'est ce développement sensoriel qui lui permet d'avoir des relations avec sa mère. Il peut percevoir des sons ou des goûts, qui pourraient même avoir une incidence sur la petite enfance.

Afin de prendre en charge convenablement la femme schizophrène et son enfant, la mise en place de soins adaptés du côté de la psychiatrie adulte mais également du côté de la pédopsychiatrie, est réalisée pour aider la mère à établir une relation « suffisamment bonne » avec son enfant. Cette relation mère-enfant sera étudiée ultérieurement. [73]

#### 2.1.3.2.3. L'accouchement et l'hospitalisation en post-partum [48],[59],[77],[78]

Les professionnels aident les parents à leur rythme et tout au long de la grossesse, à anticiper ces dernières étapes (arrivée en salle de naissance, accouchement, place du père, rencontre avec l'enfant, mode d'allaitement, syndrome de sevrage, séjour, projet de sortie) autour de l'élaboration d'un projet de naissance.

Il y a une augmentation significative du risque de retard de détection du travail chez la femme schizophrène. L'accouchement est une étape à risque de décompensation. C'est pourquoi, il nécessite une anticipation, notamment pour prévenir le déni de la mise en travail. Certaines femmes peuvent se le représenter comme l'expulsion d'un intrus et donc le considérer comme une libération. Au contraire les femmes ayant considéré le fœtus comme

une partie de soi, peuvent ressentir l'accouchement comme une déchirure, comme la perte d'une partie de soi.

Il est recommandé que tout nouveau-né, exposé à un traitement psychotrope durant une grossesse, puisse bénéficier d'une attention néonatale particulière. Les hospitalisations mère-enfant, pendant quelques jours à quelques semaines, sont un outil précieux pour suivre le nouveau-né, mais aussi pour permettre une harmonisation des liens parents-enfants. Une prise en charge précoce de la relation mère-bébé à des fins de prévention de troubles ultérieurs de l'enfant, est possible. C'est grâce à ces hospitalisations que le lien de confiance avec les professionnels étayant cette relation peut être maintenu afin de permettre l'élaboration d'un soutien à domicile le plus ajusté possible.

#### 2.1.3.2.4. Fréquences des décompensations post-partum [60],[62],[68],[72]

La période du post-partum est une période à risque de décompensation psychotique. Ce risque psychologique dépend de différents facteurs :

- Expression variable et ambivalence des désirs de grossesse et d'enfant ;
- Problématique de la filiation, d'origine et des problèmes familiaux (monoparentalité) ;
- Antécédent personnel psychologique (abandon, abus sexuel, secrets familiaux, handicap mental, femmes victimes de violences conjugales) ;
- Histoire personnelle (précarité, toxicomanie, antécédent de mort fœtale in utero, IMG...).

Les femmes schizophrènes multiplient les facteurs de risque psychologiques et sociaux. Elles ont souvent des antécédents personnels et psychologiques (histoire personnelle en générale compliquée, pathologie risquant de poser des problèmes médicaux et sociaux) difficiles, une situation sociale compliquée (influçable, maltraitance, toxicomanie, monoparentalité voire précarité). C'est pourquoi, les signes de décompensation post-partum doivent être évalués quotidiennement pendant les deux premières semaines puis régulièrement les deux semaines suivantes.

Il est important de préciser que les psychoses puerpérales ne seront pas abordées car elles représentent des entités distinctes.

Pendant la grossesse, nous avons vu que le taux d'œstrogène était plus important. Ce taux chute brutalement vers le 4<sup>ème</sup> jour suivant l'accouchement pour ne remonter que vers le 25<sup>ème</sup> jour. Cette période du post-partum est donc à haut risque d'aggravation de la symptomatologie de la maladie.

Les décompensations sont très variables sur le plan clinique mais ne présentent pas les signes confusionnels classiquement observés dans le cas des psychoses puerpérales. Ces décompensations surviennent de manière brutale contrastant avec le calme relatif de la période de grossesse. Les troubles du sommeil sont fréquents les premiers jours. Les présentations cliniques sont multiples : tableaux schizophréniformes avec méfiance, bizarrerie et éléments persécutifs le plus souvent centrés sur l'enfant, état d'excitation avec paroxysmes anxieux sous-entendus par des thèmes délirants également centrés sur l'enfant. Enfin plus rarement, la clinique peut être dominée par l'abattement, le ralentissement psychomoteur, un mutisme que les femmes expliquent, a posteriori, par une perplexité et un questionnement délirant au sujet de l'identité de l'enfant.

En dehors des psychoses post-partum, on constate également, chez ces patientes, une augmentation de la dépression du post-partum. De plus, lorsqu'elle survient, il s'agit d'un tableau d'une particulière gravité.

### 2.1.3.3. Complications de la grossesse dues à la pathologie [62], [76],[79]

Les complications de la grossesse sont de différents niveaux : les complications dues au risque social, psychologique, médicamenteux et à la pathologie.

Il y a des risques sociaux lors d'une grossesse. La grossesse est génératrice de morbidité et de mortalité périnatale et aggrave les risques médicaux et psychologiques. Il y a des situations qui augmentent le risque de troubles sociaux comme la monoparentalité, la migration, la précarité, l'illettrisme, la toxicomanie (tabac, alcool, drogue), le handicap

mental, les femmes victimes de violences conjugales. Ces facteurs sociaux augmentent significativement les risques d'hypotrophie fœtale, de prématurité modérée (supérieur à 32SA), d'infection néonatale et d'hypoxie fœtale aiguë. [77],[80]

La prématurité, l'hypotrophie fœtale, la souffrance fœtale, la rupture prématurée des membranes et l'accouchement par forceps ou par césarienne sont les complications obstétricales les plus fréquentes chez ces patientes. [59],[81]

La grossesse est une période à risque durant laquelle l'exposition à des agents toxiques délétères, pourrait augmenter la survenue de pathologies psychiatriques. Ces grossesses imprévues et non désirées peuvent entraîner des complications comme un retard ou de mauvais soins prénataux, des comportements malsains notamment la consommation d'alcool ou de drogues qui pourrait être évités avec une grossesse connue.

En effet, les patients schizophrènes ont plus de conduites addictives que la population générale à l'égard du tabac et du cannabis. En France, 54% d'entre eux ont expérimenté l'usage du cannabis au moins une fois et 26% en font un usage abusif. Or pendant la grossesse l'utilisation de ces produits peut avoir de lourdes conséquences (hypotonie néonatale ayant parfois comme conséquence une détresse respiratoire, à laquelle s'ajoute un syndrome de sevrage plus ou moins sévère). [77],[81]

De plus, la consommation de tabac est un problème majeur chez les sujets schizophrènes qui pourrait présenter une appétence particulière pour la nicotine en vue d'automédiquer leurs dysfonctionnements cognitifs. Or la nicotine est un agent excitateur de la transmission dopaminergique mésolimbique et préfrontal. La consommation de tabac pendant la grossesse peut entraîner une hypotrophie qui touche toutes les mensurations du nouveau-né de façon proportionnelle au tabagisme (petit poids de naissance, retard de développement, d'apprentissage, trouble mentaux). De plus, il augmenterait la fréquence de prématurité pour une consommation de plus de dix cigarettes par jour tout au long de la grossesse. Il est donc important de faire comprendre à ces femmes l'intérêt d'arrêter de fumer pour elle mais surtout pour leur enfant. Cependant à cause de la maladie, la difficulté de

compréhension de l'importance du sevrage tabagique en complique le sevrage. [12],[28],[50],[60]

D'autres complications, comme la mauvaise nutrition et une incapacité à identifier le travail lorsqu'il commence, sont plutôt dues à la pathologie elle-même. Elles entraînent une plus grande incidence des complications obstétricales. Celles-ci sont dépendantes du mode de vie et des comportements alimentaires de la femme enceinte. Elles sont la cause d'une neurotoxicité cellulaire au niveau de régions particulièrement vulnérables telles que l'hippocampe. Ces perturbations sont responsables d'anomalies morphologiques, qui ont lieu entre le premier et le deuxième trimestre de grossesse. Il est important que le conjoint ou le médecin tente de surveiller l'alimentation de la future maman et la compléter si nécessaire afin d'éviter ces carences (acide folique, oméga3, vitamine D...). [15],[54],[60]

Au niveau médicamenteux, les principaux effets que l'on retrouve chez les nouveau-nés ayant été imprégnés de neuroleptiques pendant la grossesse sont les syndromes extrapyramidaux, le risque d'occlusion intestinale, les ictères et la léthargie. Des études sur les animaux montrent qu'à long terme il existe des difficultés d'apprentissage. Chez la mère, les effets des neuroleptiques sont la sédation, l'hypotension, les effets anticholinergiques et les troubles extrapyramidaux. Les effets des neuroleptiques pendant la grossesse seront plus précisément étudiés dans la partie suivante. [4],[82]

#### *2.1.3.4. Grossesse et éthique*

La place du psychiatre peut s'avérer délicate dans cette situation : peut-on conseiller ou doit-on rester dans une neutralité bienveillante au risque de perdre tout contrôle thérapeutique ?

##### *2.1.3.4.1. Grossesse désirée [49],[59],[62]*

La grossesse peut être désirée chez certaines patientes schizophrènes. Ces envies surviennent dans un moment de stabilisation de la pathologie psychiatrique. Il est important que le psychiatre donne les informations les plus complètes possible sur cette future grossesse à la patiente ou à son conjoint s'il existe.

Elles concernent les risques psychologiques et somatiques inhérents à toute grossesse ainsi que les risques surajoutés par la pathologie psychiatrique. Elles doivent être données de façon progressive et graduelle dans le temps en fonction de l'évolution de la grossesse et de la capacité de compréhension de la patiente et de sa maturation psychique et affective éventuelle au cours de la grossesse.

Durant les 9 mois de la grossesse, les équipes psychiatriques et obstétricales commenceront l'évaluation de la capacité de maternage de la maman et l'existence d'un étayage suffisant. Si le contexte de survenue de la grossesse est problématique, l'information concernant l'interruption volontaire de grossesse doit être donnée. Il est également important de travailler en réseau et d'apprécier cliniquement chaque situation individuellement.

#### 2.1.3.4.2. Grossesse non désirée [49],[59],[62]

Les grossesses non désirées sont plus fréquentes dans la population schizophrène, car ces femmes sont plus susceptibles d'être victimes de violences sexuelles. Ce type de violence peut être associé à des maladies sexuellement transmissibles y compris le VIH, les infections urinaires, mais également le stress, la dépression. Du fait de la pathologie, ces patientes sont à haut risque de déni psychotique de grossesse, état dans lequel la femme nie qu'elle est enceinte malgré les symptômes clairs. [49],[59],[62]

Ces grossesses non programmées, suscitent des interrogations notamment sur la capacité pour la maman de décider lucidement de poursuivre ou non cette grossesse. Dans tous les cas, il n'est pas possible d'imposer une interruption de grossesse, malgré l'altération des capacités mentales et/ou la pression de l'entourage, même si le médecin pense que c'est le mieux pour le fœtus. En France, les droits du fœtus ne sont pas reconnus par la loi, ce qui préserve à la femme enceinte sa liberté d'acte et de décision. Le médecin n'a aucune faculté légale de décider pour sa patiente. L'existence d'un environnement médical attentif, d'un étayage familial suffisant, d'une mesure de protection type curatelle ou tutelle ne suffisent pas, quelles que soient les réalités psychiatriques et socio-économiques de l'intéressées et de l'enfant pour décider sans la mère.

Le rôle des médecins est de traiter au mieux l'épisode psychotique aigu en continuant à aborder la question de la poursuite de la grossesse en regard des difficultés liées à la pathologie, des difficultés sociales souvent présentes et lorsque l'on connaît la patiente, en fonction de ses positions antérieures par rapport à la maternité et aux enfants. Il s'agit là d'un véritable problème éthique pour le psychiatre, partagé entre la nécessité de respecter l'autonomie de sa patiente et celle de prévenir les conséquences néfastes d'une grossesse éventuelle, non véritablement souhaitée ou planifiée par la patiente, et pour le futur bébé, avec la possibilité d'un placement, souvent traumatisant dans ces circonstances.

Pour éviter ces grossesses non désirées, la mise en place d'une contraception est nécessaire. Celle par voie orale présente un risque, du fait de l'observance pas toujours maximale chez ces patientes. Dans ce cas-là, la mise en place injectable est possible afin d'optimiser ces effets et de diminuer le risque de grossesse non désirée.

## ***2.2. Les mères schizoéphrènes et leurs enfants***

Pour l'OMS, les enfants nés de mères psychotiques sont à haut risque, c'est-à-dire qu'ils justifient des mesures d'accompagnement et de prévention. L'enfant court trois risques : le risque de développer une maladie mentale en partie héréditaire, le risque pour son développement et le risque de souffrances lorsque l'enfant est confronté à la folie de ses parents.

Nous allons maintenant nous intéresser à la particularité de la relation avec l'enfant, à son devenir social, aux facteurs de protection. [61]

### ***2.2.1. La mère schizoéphrène [49],[83],[73]***

Les symptômes négatifs de la schizoéphrénie comme l'apathie ou la difficulté à exprimer ses émotions, peuvent contribuer à la négligence ou à un manque de stimulation de l'enfant ainsi qu'à des dysfonctionnements relationnels avec le nourrisson. Ces troubles ont souvent des conséquences sur le développement affectif, cognitif, voire somatique du bébé,

notamment en termes de risque de retraits relationnels, de troubles de l'attachement, de troubles du développement cognitif.

La façon dont la mère a ressenti sa grossesse et son accouchement influence ses réactions et sa manière de s'occuper de son enfant. Les femmes qui ont eu la sensation que le fœtus était un prolongement de leur corps auront une relation fusionnelle avec leur enfant, ne supportant pas de séparation ni que quelqu'un d'autre s'occupe de cet enfant. Dans ce cas-là, la mère est certes protectrice mais empêche également son enfant de grandir correctement. Les entretiens psychothérapeutiques à cette période lui permettent de se différencier en tant que personne.

La pathologie peut engendrer des difficultés pour la mère de s'occuper de son enfant, de le changer, de l'habiller, de lui donner à manger à heure régulière, de le baigner...

Lorsque l'enfant grandit, entre à l'école, les angoisses de la mère augmentent. La séparation est souvent invivable, elles peuvent en arriver à délaisser cet enfant qui n'est plus un bébé. Elles peuvent également infliger de la violence physique ou psychologique.

### *2.2.2. Caractéristique des interactions entre mère psychotique et enfant [54],[70],[77],[83]*

Malgré cet important dispositif de prévention, les relations mère-enfant et père-mère-enfant peuvent parfois être difficile à se mettre en place du fait de l'incapacité des parents. Une séparation est alors nécessaire en respectant la fonction parentale, ce qui permet d'atténuer la blessure narcissique.

Après la naissance, la mère et son enfant sont observés lors d'une hospitalisation plus longue que pour un accouchement classique, une dizaine de jours. Cette hospitalisation a lieu généralement dans une certaine maternité. A Angers cette unité s'appelle l'unité Kangourou. Cette hospitalisation mère-bébé constitue un outil thérapeutique permettant d'observer les soins de la mère, les soins du bébé et la dynamique interactive. Elle vise à instaurer une juste distance pour que chacun puisse se développer sans se détruire. En cas d'incapacité de la mère

à interagir avec son enfant, c'est là qu'intervient le signalement de l'enfant à la « cellule de recueil-de traitement et d'évaluation des situations préoccupantes ».

Il existe un certain nombre d'anomalies de la relation mère-enfant lorsque la patiente a des difficultés à se reconnaître dans sa fonction maternelle, marquées par :

- Des interactions corporelles désordonnées ;
- Une variabilité et une imprévisibilité du fonctionnement maternel avec des irrptions fantasmatiques de la mère dans un registre violent, archaïque ;
- un évitement du regard de la mère avec en réponse l'évitement du regard de l'enfant ou au contraire une hyper-vigilance visuelle ;
- Une pauvreté des interactions vocales et du jeu.

Lorsque la mère et son enfant ont l'autorisation de rentrer à la maison, un suivi est mis en place. Il consiste en la visite d'une sage-femme ou d'un employé de la PMI. Cette mise en place se fait au cas par cas. L'introduction d'une sage-femme de la PMI favorise celle de la puéricultrice dans un deuxième temps. Le maintien de la présence d'une sage-femme dans les premières semaines du post-partum peut constituer une sécurité essentielle.

Le médecin généraliste a également une place importante notamment dans le postnatal, période de séparation d'avec les professionnels de la grossesse. Il peut avoir une bonne connaissance de l'ensemble de la famille et intervient dans des soins sans connotation péjorative.

### *2.2.3.L'enfant*

L'enfant, par l'environnement (mère ayant une difficulté à exprimer ses émotions) et la génétique, également importante dans la schizophrénie, est plus vulnérable ce qui augmente le risque de troubles psychiatriques. De plus, la vie stressante engendrée notamment par la maladie mentale d'un ou des parents affectent également la santé mentale de l'enfant. Son environnement n'est généralement pas très favorable. En effet, il vit dans l'incertitude, la peur, l'incohérence voire la violence avec des parents persécutés, dans une famille souvent repliée chez elle, et n'ayant guère de contact avec les autres. Ce sont des enfants pouvant

vivre dans la solitude et la marginalisation et qui peuvent également souffrir de maltraitance. C'est pourquoi le suivi de ces familles doit être plus important que la normale. [60],[61],

Du fait du caractère héréditaire de la schizophrénie, les enfants de parents psychotiques ont 10% de probabilité d'être également atteints par cette pathologie. Ce taux peut même atteindre 50% si les 2 parents sont schizophrènes. C'est pourquoi ces enfants sont suivis en pédopsychiatrie dès leur enfance. [1]

S'ajoute à la pathologie de la mère, le risque dû à la consommation de toxiques, la qualité de vie durant la grossesse ou encore la qualité du suivi de la grossesse. Quelques études (Sutter-Dallay, 2010) ont montré que les enfants exposés aux neuroleptiques pendant la grossesse, sont potentiellement plus vulnérables que ceux qui ne sont pas exposés. [48]

### 2.2.3.1. La protection de l'enfance [77],[85]

Les moyens d'agir pour la PMI sont divers, allant du soutien à la parentalité à la mise en place d'un accompagnement familial jusqu'aux signalements auprès du procureur de la République.

La « cellule de recueil, de traitement et d'évaluation des situations préoccupantes », selon les nouvelles modalités mises en place par la loi du 5 mars 2007 réformant la protection de l'enfance, a pour but d'assurer une meilleure coordination entre l'action de la justice et de ces conseils généraux, en renforçant le dispositif d'alerte et de signalement des situations de danger ou de risque de danger pour l'enfant ou l'adolescent. C'est à partir de cette cellule que se fera l'enquête médicosociale, la rencontre avec la mère et son entourage et la saisine du juge pour enfants si nécessaire. La protection de l'enfance comporte deux dispositifs : un volet administratif qui nécessite l'adhésion de la mère et un volet judiciaire lorsque l'enfant est en dangers immédiat. [84]

Le volet administratif de la protection de l'enfance fait intervenir les équipes médico-sociales qui élaboreront avec la patiente un projet d'accompagnement. Cette collaboration entre les différentes parties, permet d'éviter le recours à un versant judiciaire. Elle permet également que le placement éventuel ne soit pas vécu par l'équipe adulte comme un échec

thérapeutique et que le lien thérapeutique soit maintenu. De plus, la mère, si elle ne parvient pas totalement à s'occuper de son enfant, peut faire preuve de réelles préoccupations adéquates autour de ce dernier, s'occuper de lui sur des périodes bien délimitées au cours de visites médiatisées, de week-end, afin de maintenir sa position maternelle. [70],[71]

Le volet judiciaire de la protection de l'enfance fait intervenir le juge pour enfants, le procureur de la République et l'ensemble des partenaires de la protection de l'enfant. Cette action est mise en place lorsque l'enfant est en danger immédiat ou lorsque les parents ne collaborent pas aux prises en charge instituées. La décision de prise en charge est alors imposée aux parents.

Un « enfant à risque » est un enfant évoluant dans une situation qui risque de compromettre sa santé, sa mortalité, son éducation, son entretien et son développement physique, affectif et intellectuelle. L'enfance en danger correspond à l'ensemble des enfants victimes de violences physiques, cruautés morales, d'abus sexuels ou de négligences lourdes ayant des conséquences graves sur son développement physique ou psychologique.

#### *2.2.3.2.L'information préoccupante [84],[85],[86]*

L'information préoccupante est définie par l'article L 226-2-1 du Code d'Action Sociale, elle peut être apportée par tout un chacun. Elle doit contenir :

- Le nom, prénom de l'enfant qui apparaît en situation de danger ou qui risque de l'être,
- L'adresse de l'enfant et de sa famille,
- Une description des éléments qui font penser que l'enfant est en danger ou qu'il risque de l'être. Ces éléments peuvent être une simple observation jusqu'à un certificat médical,
- Son auteur peut rester anonyme.

Elle est adressée, dans le Maine-et-Loire, à l'UED (Unité d'Enfance en Danger). Cette unité créée au sein de l'ASE (Aide Sociale à l'Enfance), fait suite à la modification de la loi du 5 mars 2007 concernant la protection de l'enfance. Elle a pour rôle de collecter les

informations préoccupantes, d'en informer le Président du Conseil Général et de réorienter par la suite cette information vers qui de droit afin d'évaluer la situation de façon pluridisciplinaire (Professionnels médico-sociaux, ASE, procureur de la République).

#### 2.2.3.3. Le signalement auprès d'une autorité judiciaire [84]

Généralement la saisine de l'autorité judiciaire est effectuée par l'UED, après une évaluation de la véracité des éléments relevés par l'information préoccupante. Dans certains cas le signalement peut être réalisé sans délai, sans évaluation par l'UED. Il est question alors d'un danger imminent nécessitant une intervention rapide, en moins de vingt-quatre heures, soit du fait de la gravité des actes soit du fait de l'impossibilité d'investigation auprès de la famille. L'information préoccupante devient alors un signalement. Ce dernier est adressé directement auprès du procureur de la République.

#### 2.2.3.4. Le devenir du signalement

Dans le cadre d'une situation de danger imminent ou particulièrement grave, l'information préoccupante va être transférée au procureur de la République. Il doit établir la nécessité d'extraire ou non l'enfant de son environnement. La saisine du procureur de la République peut se faire par l'UED ainsi que par d'autres professionnels médicaux et sociaux. Lorsque les faits sont d'une particulière gravité, le procureur se réfère au juge des enfants du Tribunal de Grande Instance (TGI), afin de prononcer une Ordonnance de Placement Provisoire (OPP). Cette ordonnance permet d'extraire l'enfant de son environnement pendant 15 jours durant lesquels va avoir lieu l'évaluation précise du danger et permettre par la suite la mise en place de mesure de protection de l'enfant. Dans le cadre d'une information préoccupante où le danger n'apparaît pas comme imminent, l'UED va mettre en place une évaluation de la situation et saisir les différents partenaires médicaux, sociaux ainsi que les services de l'ASE afin de proposer une prise en charge et un suivi adapté. Il s'agit de mettre en place le versant administratif de la protection de l'enfance cependant à tout moment si le danger apparaît comme imminent ou majeur, l'UED peut saisir le procureur de la République. [84],[87]

## 3. Les traitements de la schizophrénie

Avant de répondre à la question des traitements utilisables pendant la grossesse, il faut faire le point sur les traitements généralement utilisés dans le traitement de la schizophrénie ainsi que les effets des médicaments en général sur une grossesse et sur l'allaitement.

### *3.1. Les neuroleptiques*

Nous avons vu précédemment la symptomatologie de la schizophrénie. Il est donc temps de s'intéresser aux traitements utilisés dans cette pathologie. Le principal traitement est basé sur les neuroleptiques. La mise sur le marché du premier neuroleptique, la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>), en 1952, a considérablement amélioré le pronostic à court et à long terme de cette pathologie souvent invalidante. Le traitement de la schizophrénie n'est pas un traitement curatif mais un traitement symptomatique. Les principaux intérêts des antipsychotiques résident dans l'amélioration de la qualité de vie, notamment au niveau social, ainsi que dans la diminution de la survenue des décompensations psychotiques. Ces traitements représentent une révolution thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie et ont permis de diminuer la mortalité. [85]

#### *3.1.1. Mécanismes d'actions*

Nous avons vu précédemment que la découverte du mécanisme d'action des neuroleptiques a été réalisée dans les années 1950 par Delay et Deniker puis en 1976 par Carlsson et Lindqvist grâce à l'étude de la chlorpromazine. Cependant, ce mécanisme d'action est encore méconnu à ce jour dans la mesure où la physiologie de la schizophrénie elle-même reste du domaine des hypothèses. [17],[21],[89]

Les antipsychotiques sont des antagonistes dopaminergiques qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> de façon stéréosélective. La puissance antipsychotique ainsi que les effets extrapyramidaux sont déterminés par l'affinité du principe actif pour son récepteur. Ainsi, plus l'affinité du neuroleptique est importante, plus sa puissance antipsychotique est

grande. Il en résulte une dose efficace plus faible et une incidence des effets extrapyramidaux plus élevée.

Les neuroleptiques n'ont pas seulement une action sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. L'apparition des nouvelles molécules a mis l'accent sur les autres récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques. Certains neuroleptiques (flupentixol, clopenthixol) ont des propriétés antagonistes D<sub>1</sub>. La stimulation des récepteurs D<sub>1</sub> par la dopamine aurait pour effet d'accroître l'affinité des récepteurs D<sub>2</sub>. L'amisulpride ou le sultopride auraient, à faible dose, une préférence pour les récepteurs présynaptiques D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>, entraînant une amélioration des symptômes négatifs. La clozapine quant à elle, aurait une affinité pour les récepteurs D<sub>4</sub>. Il n'est cependant plus possible d'envisager l'hypothèse dopaminergique comme phénomène unique. Il faut donc prendre en compte l'action d'autres neurotransmetteurs comme les récepteurs cholinergiques, adrénergiques, sérotoninergiques. [1],[17],[89]

Ces molécules antipsychotiques seront développées ultérieurement.

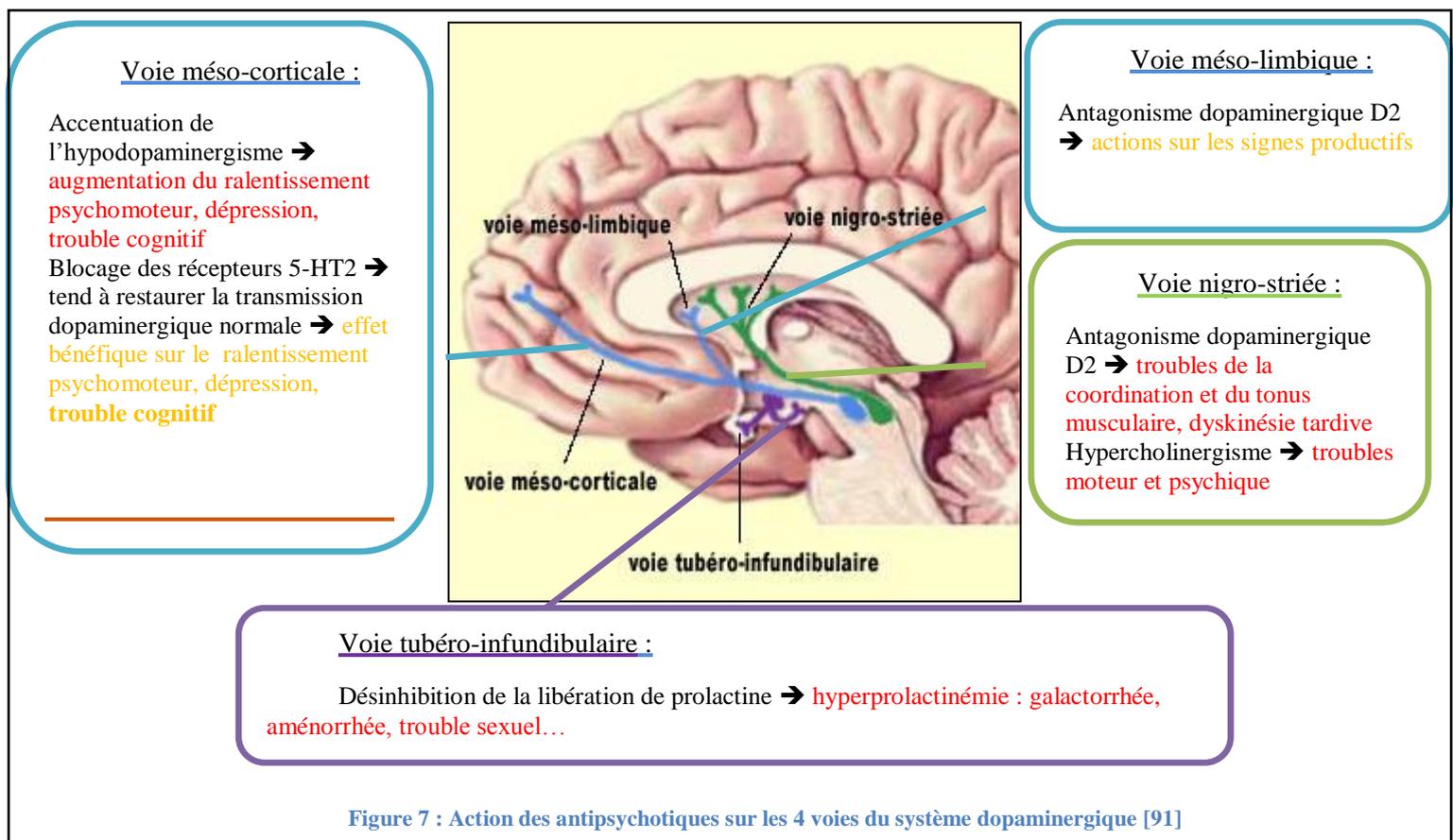
Nous avons vu précédemment que l'action de la dopamine dépendait de la zone cible du cerveau.

- Au niveau du système méso- limbique : la dopamine a une action sur la motivation du comportement et sur la mémoire. Elle permet l'association des actions et de leurs conséquences. Une diminution de dopamine à ce niveau cause une diminution de la symptomatologie positive.
- Au niveau méso-cortical : la dopamine a une action sur la stimulation psychomotrice et sur la mémoire (planification des actions et déclenchement des actions volontaires). Un déficit en dopamine à ce niveau est responsable des symptômes négatifs de la maladie.
- Au niveau du système nigro-strié des noyaux gris centraux : elle a une action sur la coordination des mouvements volontaires et sur le tonus musculaire. Un déficit en dopamine entraîne des troubles moteurs parkinsoniens et une hyperactivité dopaminergique chronique qui induit des mouvements hyperkinétiques.

- Au niveau du système tubéro-infundibulaire : elle a une action sur la sécrétion de la prolactine. La dopamine est un puissant inhibiteur de la sécrétion de prolactine. La diminution de la dopamine provoque une hyperprolactinémie.
- Au niveau médullo-périvericulaire : la dopamine a un rôle sur le centre de l'appétit.

Les actions au niveau tubéro-infundibulaire, nigro-strié, médullo-périvericulaire sont responsables d'effets secondaires.

Les traitements antipsychotiques ne sont pas spécifiques d'une zone du cerveau en particulier. C'est pourquoi en fonction des zones activées par la dopamine lors de la prise d'un antipsychotique, on retrouve les effets thérapeutiques mais aussi certains des effets secondaires, qui seront exposés ultérieurement. [1],[17],[21],[89],[90]



En résumé, les effets antipsychotiques des neuroleptiques sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques du système limbique. L'effet antipsychotique a lieu lorsque environ 70% des récepteurs D<sub>2</sub> sont occupés. Ce blocage provoque la réduction des états d'excitation, d'agitation, des états maniaques mais également des hallucinations, des idées délirantes et des perturbations cognitives en créant un état spécial d'indifférence psychomotrice. Le blocage des autres systèmes est source des différents effets secondaires. [1],[17],[21]

Certains neuroleptiques ont à la fois des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques et muscariniques permettant ainsi de limiter les effets hyper-cholinergiques et donc de diminuer les effets extrapyramidaux. Cependant ces molécules gardent les effets secondaires anticholinergiques tels que la sécheresse buccale, la rétention urinaire, la constipation, les troubles mnésiques, la tachycardie. [92]

Certains neuroleptiques sont également des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> (récepteurs 5-hydroxytryptamine). Cette diminution de la libération de sérotonine augmente la libération de dopamine ce qui diminue le risque de survenue d'effets secondaires extrapyramidaux. [92]

Les antipsychotiques sont classés en deux catégories : les antipsychotiques de première génération aussi appelés neuroleptiques conventionnels et les antipsychotiques de seconde génération autrement appelés neuroleptiques atypiques. [92]

Les recommandations préconisent la prescription d'antipsychotiques atypiques en 1<sup>ère</sup> intention en raison de leur meilleure tolérance. La posologie doit être à la dose « minimum efficace » et doit se faire par augmentation progressive sur une semaine. En première intention, la prescription doit se faire en monothérapie pour limiter les effets secondaires et faciliter l'observance du traitement. Les neuroleptiques injectables à libération prolongée apparaissent comme un traitement pouvant être poursuivi au long cours et s'adressant préférentiellement à des patients stabilisés, suivis dans les structures de soins extrahospitaliers telles que les CMP. [1],[17],[93]

### 3.1.2. *Les différentes classifications des neuroleptiques*

#### 3.1.2.1. La classification chimique

Elle répartit les neuroleptiques en plusieurs groupes principaux en fonction de leur structure chimique. Cette classification sera celle utilisée lors de la description des molécules pour éviter les redondances et faciliter la compréhension.

- Les phénothiazines
  - o Aliphatiques (Largactil<sup>®</sup>, Nozinan<sup>®</sup>, Tercian<sup>®</sup>, Modécate<sup>®</sup>)
  - o Pipéridinées (Piportil<sup>®</sup>, Neuleptil<sup>®</sup>)
- Les butyrophénones (Haldol<sup>®</sup>, Dipiperon<sup>®</sup>, Semap<sup>®</sup>, Droleptan<sup>®</sup>)
- Les thioxanthènes (Clopixol<sup>®</sup>, Fluanxol<sup>®</sup>)
- Les diphénylbutylpipéridines (Orap<sup>®</sup>)
- Les benzamides substituées (Solian<sup>®</sup>, Dogmatil<sup>®</sup>, Tiapridal<sup>®</sup>)
- Les benzisoxazoles (Risperdal<sup>®</sup>)
- Les dibenzo-oxazepines (Loxapac<sup>®</sup>)
- Les dibenzodiazépines (Zyprexa<sup>®</sup>, Leponex<sup>®</sup>)

En pratique courante, cette classification a des intérêts limités car il n'y a pas de lien entre les familles chimiques et le type d'effets. De plus, l'apparition et l'augmentation de l'utilisation des neuroleptiques atypiques rendent l'utilisation de cette classification de moins en moins pertinente. [4],[21]

*3.1.2.2. Les classifications en fonction de l'effet clinique [4],[89],  
[94],[95]*

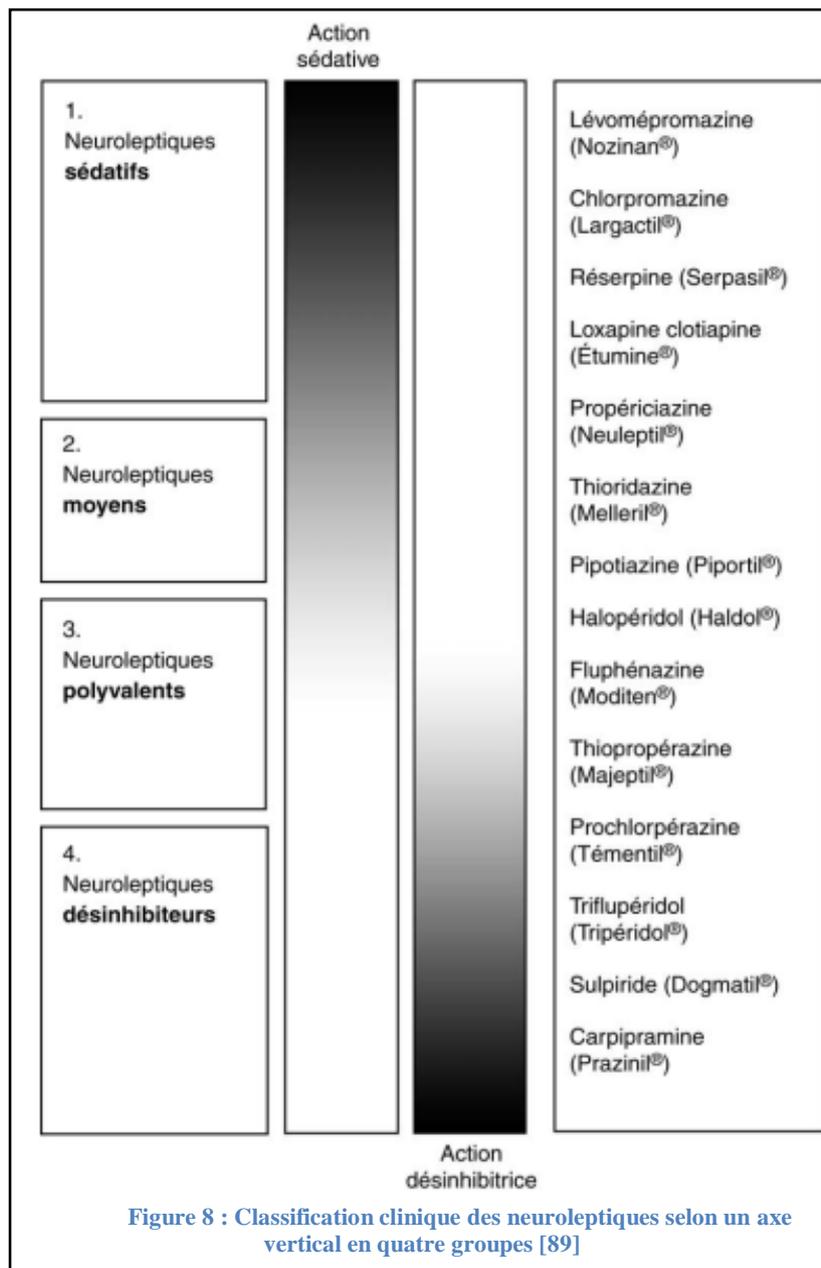
**La classification de Lambert et Revol** (1960) répartit les neuroleptiques sur un axe :

- Le pôle sédatif (Nozinan<sup>®</sup>) avec une sédation non spécifique ;
- Le pôle incisif ou réducteur avec une réduction spécifique de la symptomatologie psychotique telle que les délires et les hallucinations (Moditen<sup>®</sup>, Haldol<sup>®</sup>, Piportil<sup>®</sup>, Orap<sup>®</sup>, Dogmatil<sup>®</sup>, Solian<sup>®</sup>, Fluanxol<sup>®</sup>).

**La classification de Delay et Denicker** (1961) se base sur 3 types d'action : l'action sédatrice (anti-maniaque), l'action réductrice des symptômes psychotiques et l'action désinhibitrice (action sur les symptômes négatifs).

- Effet sédatif prédominant : effets végétatifs importants (hypotension, tachycardie) et une action sur l'angoisse et l'agitation observés avec la lévoméprazine, la chlorpromazine, la cyamémazine ;
- Effet désinhibiteur à faible dose : efficace sur les symptômes déficitaires avec des effets extrapyramidaux et végétatifs moins fréquents comme l'amisulpride, le sulpiride, la pipotiazine ;
- Effet anti-productif et anti-délicant : effets extrapyramidaux prédominants comme l'halopéridol, le pipotiazine ou la fluphénazine.

Aucune de ces classifications ne prend en compte les derniers neuroleptiques apparus sur le marché notamment les neuroleptiques atypiques. De plus, aucune de ces classifications n'est utilisable en pratique car elles sont non consensuelles



### 3.1.2.3. Les neuroleptiques conventionnels [1],[21],[88],[92]

Les neuroleptiques de première génération sont également appelés neuroleptiques conventionnels.

La sélectivité des neuroleptiques de première génération est souvent peu marquée, vis-à-vis des différents sous-types de récepteurs  $D_2$ -like :  $D_2$ ,  $D_3$  et  $D_4$ .

Les neuroleptiques conventionnels, en diminuant l'activité dopaminergique, induisent une libération excessive d'acétylcholine entraînant une hyper-cholinergie. Ce déséquilibre entre les concentrations de dopamine et d'acétylcholine est à l'origine de mouvements anormaux. Cette hyper-cholinergie est également responsable d'effets secondaires qui lui sont propres tels que : l'hypersialie, l'hypersécrétion, le myosis, la bradycardie, la vasodilatation, l'incontinence, les nausées, la diarrhée, les crampes intestinales.

Ils présentent une efficacité importante sur l'intensité des symptômes positifs de la schizophrénie ainsi que sur l'agitation des patients en proie à un délire manifeste. Ces traitements ont permis de modifier le pronostic à court et à long terme d'une pathologie auparavant réputée incurable. Cependant, leur action sur la symptomatologie psychotique négative et sur l'intensité des troubles cognitifs, reste minimale. De plus, leurs effets secondaires sont un frein à leur prescription en première intention aujourd'hui. Leur mécanisme action antagoniste dopaminergique expose, en effet, à des effets indésirables neurologiques, cardiaques et métaboliques qui expliquent le défaut d'observance.

#### *3.1.2.4. Les neuroleptiques atypiques [1],[4],[21],[93],[95]*

La définition des antipsychotiques de 2<sup>nd</sup>e génération est moins claire que celle des antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération, puisqu'il s'agit d'un regroupement hétérogène de quelques molécules possédant les caractéristiques suivantes :

- Une action pharmacodynamique sur la neurotransmission sensiblement différente de celle des neuroleptiques avec une implication d'autres systèmes de neurotransmissions ;
- Des effets extrapyramidaux induits rares ou absents ;
- Une activité plus importante sur la symptomatologie schizophrénique négative.  
[4],[21]

Les antipsychotiques de seconde génération sont couramment utilisés dans le traitement de la schizophrénie car ils sont mieux supportés et entraînent des effets secondaires moindres notamment sur les effets extrapyramidaux tels que la dystonie aiguë, le syndrome parkinsonien, l'akinésie ou la dyskinésie tardive. Cependant, ils exposent à un risque

endocrinien, cardiaque et métabolique important justifiant un suivi régulier des bilans lipidiques et glucidiques. Les antipsychotiques de seconde génération possèdent les mêmes propriétés que les neuroleptiques classiques, hormis une sédation qui intervient à des doses très élevées. Leurs effets sont comparables ou supérieurs à ceux des antipsychotiques classiques sur les symptômes positifs de la schizophrénie. Leurs effets sont également plus bénéfiques sur les symptômes d'ordre affectif et sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Ils ont également un effet neutre ou bénéfique sur les troubles cognitifs alors que les antipsychotiques classiques ont un effet plutôt négatif sur la fonction cognitive (mémoire, attention, apprentissage). Sur la prolactinémie, l'incidence est également moindre pour ces traitements.

### *3.1.3.Effets thérapeutiques [4],[21]*

Les neuroleptiques ont plusieurs modes d'action, qui sont responsables des différents effets thérapeutiques voire d'effets secondaires. Selon Delay et Deniker (1957), les cinq critères d'un neuroleptique sont :

- La création d'un état spécial d'indifférence psychomotrice ;
- Action réductrice des états d'excitation, d'agitation, des états maniaques ;
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques ;
- Production d'effets neurologiques extrapyramidaux et végétatifs ;
- Action sous-corticale dominante.

#### *3.1.3.1.Effet sédatif [1],[4]*

La sédation est l'un des principaux effets des neuroleptiques, le plus connu et le plus exploité. La sédation, entraînée par les traitements neuroleptiques, a permis la modification de la prise en charge des états d'agitation psychomotrice (agitation anxieuse et excitation psychomotrice) de toutes origines, notamment d'origine délirante ou de tout autres troubles psychiatriques ou organiques nécessitant une sédation rapide. Cet effet peut être obtenu avec

tous les neuroleptiques mais en fonction des molécules, la posologie et la rapidité d'action sont différentes.

Les phénothiazines possèdent l'effet sédatif le plus puissant des neuroleptiques et permettent un soulagement anxiolytique important. Ils sont également utilisés dans la sédation d'urgence où il faudra surveiller le risque d'hypotension pouvant être marqué.

#### *3.1.3.2. Effet antipsychotique [4]*

L'effet antipsychotique est également appelé « effet incisif » ou « effet anti-productif ». Il se caractérise par une diminution progressive de la symptomatologie délirante ou hallucinatoire, après quelques jours à quelques semaines de traitement.

L'effet antipsychotique des neuroleptiques atypiques apparaît équivalent à celui des neuroleptiques classiques, tout en entraînant moins d'effets secondaires neurologiques.

#### *3.1.3.3. Effet anti-déficitaire [4]*

Les neuroleptiques ont également une action sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (retrait social et affectif, anhédonie).

Les molécules telles que les benzamides (Solian<sup>®</sup>) posséderaient, à faible dose, une action anti-déficitaire et à forte dose une action anti-productive. Les antipsychotiques de seconde génération posséderaient également une efficacité supérieure sur les manifestations déficitaires.

#### *3.1.4. Effets secondaires*

Le mécanisme et la cible d'action des neuroleptiques expliquent les nombreux effets secondaires qui sont retrouvés lors de la prise d'antipsychotiques.

### 3.1.4.1. Effet psychique

#### 3.1.4.1.1. Syndrome d'indifférence psychomotrice [1],[4],[21],[97]

Il s'agit d'un état de passivité, d'asthénie, de désintérêt. Ces effets secondaires peuvent être améliorés par une réduction de la posologie du traitement. Le syndrome d'indifférence psychomotrice est considéré comme un effet intrinsèque des neuroleptiques dans la mesure où il mime ou majore certains symptômes psychotiques. En effet, lors de l'utilisation prolongée de neuroleptiques, le patient perd sa capacité d'initiative, ses activités motrices sont réduites et ses capacités émotionnelles tendent vers la neutralité. Ces effets iatrogènes sont difficiles à différencier des symptômes de la maladie.

#### 3.1.4.1.2. Somnolence [4],[97]

La somnolence, en général recherchée pour les patients schizophrènes agités, peut être délétère lorsqu'elle perturbe l'activité diurne du patient. Elle varie en fonction de la posologie et du choix de la molécule. Les molécules les plus sédatives sont les phénothiazines.

#### 3.1.4.1.3. Accès d'angoisse et réactivité délirante [4],[97]

Les accès d'angoisse et les réactivations délirantes peuvent apparaître lorsque les molécules sont très désinhibitrices. Cet effet secondaire nécessite une adaptation posologique voire un changement de traitement. Ce trouble peut être confondu avec un échappement thérapeutique ou une mauvaise observance.

#### 3.1.4.1.4. Symptôme dépressifs [4],[97]

Les syndromes dépressifs ne semblent pas être les plus fréquents chez les patients schizophrènes traités par neuroleptiques. Il faut cependant rester prudent et ne pas confondre cet effet secondaire avec un tableau de dyskinésie induit par le traitement.

#### 3.1.4.1.5. Accès confuso-oniriques [4],[90],[97]

Les accès confuso-oniriques sont rares et plus fréquents chez les sujets âgés traités par des molécules à action anticholinergiques. Ces troubles régressent à l'arrêt du traitement. Ils peuvent apparaître lors de l'introduction de correcteurs anticholinergiques, prescrits pour diminuer les symptômes extrapyramidaux induits par le traitement.

#### 3.1.4.2. Effets extrapyramidaux [21],[97]

Les effets extrapyramidaux sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques des noyaux gris centraux du système nigro-strié. Ces symptômes deviennent apparents pour le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> supérieur à 80%. Ils sont caractérisés par un trouble de la coordination des mouvements volontaires et du tonus musculaire.

##### 3.1.4.2.1. Effets aigus [4],[96],[97]

Les effets aigus, les plus précoces, sont les dystonies ou dyskinésies aiguës qui peuvent survenir dès les 36 premières heures, souvent à l'instauration du traitement. Souvent spectaculaires et très angoissants pour le patient, ils se manifestent par des spasmes et des courbatures musculaires involontaires plus ou moins brusques et prolongés. Ils affectent le visage, la langue, les yeux, la mastication, le cou, le dos (torticolis, plafonnement du regard, protrusion de la langue).

Ces crises nécessitent un traitement en urgence par du Lepticur<sup>®</sup> (tropatépine), une ampoule en intramusculaire (IM), accompagné d'une attitude rassurante et explicative.

##### 3.1.4.2.2. Syndromes parkinsoniens [4],[97]

Les syndromes parkinsoniens sont caractérisés par :

- Une akinésie : aspect figé du patient (rigidité musculaire, visage figé, bradykinésie ou lenteur des mouvements, démarche traînante) ;
- Des tremblements au repos : très invalidants dans les gestes de la vie quotidienne ;
- Une hypertonie musculaire type plastique (roue dentée) ;

- Une perte des mouvements automatiques (balancement des bras à la marche) ;
- Un tremblement périoral (tremblement ou tic autour de la bouche).

Cet effet peut être contrôlé par des correcteurs antiparkinsoniens (Artane<sup>®</sup>, Parkinane<sup>®</sup>, Lepticur<sup>®</sup>).

#### 3.1.4.2.3. Akatisie [4],[97]

L'akatisie est l'incapacité à maintenir, même brièvement, une position stable (besoin de bouger, de changer de position). Ce trouble varie entre une impatience motrice désagréable (remuement compulsif des jambes, tapotement des pieds, piétinement en position debout ou une marche irrégulière) et une déambulation forte et incoercible pouvant être confondue avec une agitation psychotique.

#### 3.1.4.2.4. Dyskinésie tardive [1],[2],[4],[96],[98]

La dyskinésie tardive est l'effet le plus redouté par le corps médical. Elle se manifeste sous la forme d'un syndrome hyperkinétique involontaire (mouvements anormaux, répétitifs) qui a généralement une composante bucco-masticatoire comme les tics faciaux, le pincement ou claquement des lèvres ou le roulement de la langue, et plus rarement le syndrome axial et périphérique (aspect choréo-athétosique des membres, balancement du tronc). La dyskinésie tardive est plus ou moins réversible et se manifeste tardivement après l'instauration d'un traitement, généralement prolongé et à forte dose. Elle s'établit classiquement au cours de la prise d'un traitement neuroleptique prescrit depuis au moins trois mois, ou dans les quatre semaines suivant son arrêt. Les patients souffrant de dyskinésie présentent davantage de symptômes psychotiques positifs et négatifs comparativement à des sujets schizophrènes contrôlés. Les dyskinésies sont souvent associées à un mauvais pronostic thérapeutique de la schizophrénie. Elles diminuent la qualité de vie et augmentent la morbi-mortalité. Des difficultés peuvent se manifester dans les activités musculaires volontaires et autonomes comme la respiration, la marche et l'alimentation. Pour limiter ces manifestations pouvant être invalidantes pour la vie quotidienne, il est recommandé de changer l'antipsychotique

incriminé par un autre antipsychotique, de préférence atypique ou de co-prescrire des correcteurs anticholinergiques, non recommandés en prévention (Artane<sup>®</sup>, Akineton<sup>®</sup> LP).

#### *3.1.4.3.Convulsions [1],[97]*

Les convulsions sont dues à un abaissement du seuil épileptogène par la plupart des neuroleptiques. C'est pourquoi, il est contre-indiqué d'utiliser des neuroleptiques chez les patients délirants épileptiques et ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant un terrain à risque (posologie progressive, surveillance rapprochée).

#### *3.1.4.4.Effets cardiovasculaires [1],[4],[96],[97]*

Les effets cardiovasculaires peuvent être importants pour certains neuroleptiques, provoquant un allongement de l'espace QT et une dépression du segment ST. Cette modification de l'électrocardiogramme (ECG) peut causer des torsades de pointe pouvant être fatales. C'est pourquoi, un suivi par ECG doit être réalisé avant l'instauration du traitement, afin d'opérer un choix judicieux de traitement. En effet, tous les neuroleptiques n'ont pas la même action sur le rythme cardiaque. Ils sont liés au blocage des récepteurs cholinergiques et  $\alpha$ -adrénergique.

Les neuroleptiques peuvent également provoquer une hypotension artérielle, principalement orthostatique, lors du passage de la position couchée à la position debout se manifestant par des vertiges, des étourdissements. Cet effet peut être dangereux notamment pour la personne âgée avec un risque de chute important. La mise en place du traitement nécessite donc une surveillance particulière. Le risque d'hypotension diminue après 2 à 3 semaines de traitement. En cas de persistance, un traitement correcteur peut être envisagé comme la dihydroergotamine (suspension AMM en septembre 2013) ou l'heptaminol.

#### *3.1.4.5.Effets endocriniens [1],[21],[63],[96],[97]*

Les effets endocriniens sont causés par le blocage du système tubéro-infundibulaire au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, ce qui provoque une hyperprolactinémie. La sécrétion de prolactine est régulée par de nombreux neurotransmetteurs. Elle est

principalement sous le contrôle inhibiteur de la dopamine, mais également sous le contrôle de la sérotonine. Cependant, ce tonus sérotoninergique reste moins important que l'action inhibitrice de la dopamine. C'est pourquoi, les antipsychotiques ont pour effet d'augmenter la prolactine, ce qui provoque un engorgement des seins, des irrégularités menstruelles, une aménorrhée, une augmentation de la libido, des troubles de l'érection, voir une gynécomastie et des troubles sexuels. Cet effet secondaire n'est pas aussi important chez tous les sujets ni pour tous les neuroleptiques. En effet, de nombreuses études ont constaté l'existence d'une variabilité interindividuelle.

#### *3.1.4.6. Effets métaboliques [21],[99]*

Les effets métaboliques sont dus au blocage du système médullo-périvericulaire, ce qui stimule l'appétit et la prise de poids. Cette stimulation de l'appétit, associée à l'inactivité, aux troubles de l'humeur (comme la dépression), à l'environnement social et économique (souvent faible des patients psychotiques), participent à la prise de poids. Les nouveaux neuroleptiques avec leur action antagoniste des récepteurs 5HT-2 y participent également, ce qui a lieu principalement en début de traitement puis est réversible à l'arrêt ou au changement de molécule. C'est un élément majeur du rapport bénéfice/risque favorable des neuroleptiques de seconde génération, en particulier avec l'amisulpride, la clozapine et l'olanzapine qui entraînent une prise de poids plus faible.

Les neuroleptiques ont également tendance à augmenter la glycémie, la cholestérolémie et la triglycéridémie. La modification des bilans lipidique et glycémique ainsi que la prise de poids provoquent un trouble métabolique chez les patients. Cet effet est présent en intensité différente en fonction de la molécule prescrite.

De plus, ils ont aussi une action sur les centres thermorégulateurs hypothalamiques, entraînant une hypothermie et plus rarement une hyperthermie ainsi que la diminution de la capacité à s'adapter au froid et au chaud.

### 3.1.4.7.Syndrome malin aux neuroleptiques [1],[4],[97],[100]

Le syndrome malin est l'effet secondaire des neuroleptiques le plus grave. Il survient chez le sujet jeune, en début de traitement (surtout lors de l'emploi de forme injectable à action prolongée). Il peut toutefois apparaître dans n'importe quelle situation, y compris lors de l'utilisation de neuroleptiques hors du champ de la psychiatrie (traitement antiémétique par exemple). Il est associé à une hyperthermie avec des sueurs profuses, une pâleur, une lipothymie, une rigidité extrapyramidale importante avec des signes de déshydratation, une hypotension, une tachycardie et des troubles de la vigilance. Le syndrome malin des neuroleptiques est rare (moins de 0,5%). Il est une urgence médicale en raison de sa gravité (mortalité dans 20% des cas sans traitement et 10% avec traitement).

### 3.1.4.8.Effets dermatologiques [1],[97]

La photosensibilité est le plus important des effets dermatologiques. Cet effet secondaire nécessite une attention particulière pour les patients lors des jours ensoleillés. En effet, les patients étant très sensibles aux réactions du soleil, une protection solaire maximale est indispensable dès les premiers rayons de soleil ainsi que le port d'un chapeau.

### 3.1.4.9.Effets hématologiques [4],[96],[97]

Des effets hématologiques comme une discrète leucopénie avec lymphocytose relative, restent fréquents mais ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Le risque d'agranulocytose gravissime reste exceptionnel sauf pour la clozapine où il existe un réel danger d'agranulocytose (entre 1 et 2%). Ce traitement implique une surveillance régulière de l'hémogramme pour toute délivrance du produit. Cette surveillance est hebdomadaire pendant les 18 premières semaines de traitement puis mensuelle pendant toute la durée du traitement.

### *3.1.4.10. Effets anticholinergiques [4],[97]*

Ces effets anticholinergiques sont plus fréquents avec les phénothiazines. On retrouve :

- Une sécheresse buccale pouvant être gênante (favorisation des mycoses, caries) justifiant une co-prescription d'un traitement sialagogue (Sulfarlem S25<sup>®</sup>) et une bonne hygiène bucco-dentaire ;
- Une mydriase associée à des troubles de l'accommodation dès le début de la cure ;
- Une élévation de la pression intraoculaire nécessitant une surveillance en cas de terrain de glaucome à angle fermé ;
- Une constipation, pouvant être palliée en première intention par des mesures hygiéno-diététiques puis par la prescription de laxatif. Si elle est négligée, elle peut causer un syndrome occlusif nécessitant une intervention chirurgicale ;
- Une dysurie souvent favorisée par un obstacle uréthro-prostatique (adénome prostatique). Il est nécessaire de faire un bilan urologique avant d'imputer cet effet aux neuroleptiques.

Ces effets secondaires sont les principaux et les plus communs retrouvés lors de l'utilisation d'un traitement neuroleptique.

## ***3.2. Les autres traitements***

### *3.2.1. Benzodiazépines [3],[4],[8],[37]*

L'anxiété est un symptôme fréquent et majeur de la schizophrénie, que l'on retrouve souvent dans la phase prodromique. C'est un facteur majeur qui contribue à une faible qualité de vie, à une augmentation du risque de suicide et à un fonctionnement social moindre. Les benzodiazépines sont des anxiolytiques et des hypnotiques, qui présentent un intérêt lors de la survenue de manifestation d'agitation, lors de troubles anxieux ou de troubles du sommeil associés.

Du fait de leur potentiel de dépendance et de tolérance, elles doivent être employées de façon séquentielle sur de courtes périodes de temps.

### *3.2.2. Antidépresseurs [3],[4],[8]*

Les antidépresseurs possèdent un intérêt lors de la survenue de manifestations dépressives au cours de l'évolution notamment en phase chronique de la maladie. Les molécules les mieux tolérées sont à privilégier en première intention comme les antidépresseurs sérotoninergiques ou les antidépresseurs tricycliques.

### *3.2.3. Normothymiques [3],[4],[8]*

Les molécules normothymiques ou thymorégulateurs sont utilisées dans les cas de troubles schizo-affectifs avec une composante thymique importante. Elles peuvent également être utilisées pour renforcer l'action antipsychotique par synergie (pharmacodynamique et pharmacocinétique) ainsi que pour leur action anti-impulsive chez les patients présentant des troubles du comportement de type hétéro ou auto-agressivité.

### *3.2.4. Correcteurs anticholinergiques [3],[4],[8]*

Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible d'associer des correcteurs anticholinergiques pour diminuer l'intensité de certains effets secondaires des neuroleptiques notamment les troubles extrapyramidaux. Il n'est pas nécessaire de les administrer d'emblée, à titre préventif, lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique sauf pour les patients à risque comme les personnes âgées ou les patients avec des antécédents de syndrome parkinsonien, ni d'associer deux correcteurs anticholinergiques.

### *3.2.5. Hypertenseurs*

Pour contrer les effets de l'hypotension orthostatique, il est possible d'utiliser des hypertenseurs comme l'heptaminol ou la dihydroergotamine.

### *3.3.L'observance du traitement [101],[102]*

L'observance est la concordance entre le comportement du patient et la prescription médicale (médicamenteuse ou non) qui lui ont été recommandées. L'observance médicamenteuse déficiente reste un problème significatif dans la prise en charge au long cours des sujets atteints de schizophrénie. C'est un point important dans l'amélioration de la qualité de vie, dans la diminution des ré-hospitalisations, dans l'amélioration du suivi de ses patients ainsi que dans la désinstitutionalisation et la socialisation des patients atteints de schizophrénie. De plus, un défaut d'observance risque d'augmenter le risque d'apparition de résistance aux traitements ultérieurs, ce qui est susceptible d'assombrir l'évolution de la maladie et son pronostic en augmentant le risque des rechutes. [93]

Dans le système de santé actuel, les patients observent la prescription à partir du moment où celle-ci leur apporte une amélioration clinique notable dans un contexte de bonne tolérance et de prévention des rechutes.

Les causes pouvant expliquer ce problème de l'observance des antipsychotiques dans la population schizophrène sont multiples. On distingue les causes sur lesquelles une action est possible de celles contre lesquelles aucune action n'est possible. Les effets secondaires handicapants des antipsychotiques, causes principales de mauvaise observance, le manque d'information à propos du traitement prescrit ou le manque d'efficacité des molécules prescrites sont des causes sur lesquelles une action est possible, par une prise en charge spécialisée. Sur d'autres facteurs, il est impossible d'agir comme l'altération cognitive, la présence de convictions personnelles désadaptées, voire la pathologie elle-même notamment lors de délire de thématique de persécution.

Les premiers antipsychotiques sont basés principalement sur leur efficacité, sur les symptômes positifs et négatifs de la pathologie. Peu d'intérêt était porté sur l'impact au niveau de la qualité de vie globale des patients traités. Suite à la mise en évidence que l'amélioration de la tolérance d'un traitement antipsychotique optimisait de manière significative l'observance médicamenteuse et diminuait notablement la fréquence des

rechutes, des recherches ont été réalisées afin d'améliorer la qualité de vie globale des patients traités par antipsychotiques.

Les neuroleptiques atypiques ont des effets secondaires neurologiques moindres, ce qui a permis l'amélioration de l'observance mais également le développement des techniques de réhabilitation psychosociale et l'entraînement aux habilités sociales. Cependant, la prise de poids engendrée par la prise de neuroleptiques notamment les neuroleptiques atypiques diminuent cette bonne observance. Afin de maintenir une observance correcte, des règles hygiéno-diététiques sont importantes à mettre en place pour diminuer ou limiter cette prise de poids. Ces conseils reprennent le plan nutrition santé du gouvernement c'est-à-dire la pratique régulière d'activité physique (30 minutes de marche rapide par jour) et une alimentation équilibrée avec arrêt des grignotages. [93]

La mauvaise observance est une problématique multifactorielle pouvant être influencée par le mode de prescription. Afin d'améliorer l'observance, des progrès ont été réalisés sur la formulation galénique des traitements notamment avec l'apparition des antipsychotiques d'action prolongée (APAP) qui permettent une injection toutes les 2, 3 ou 4 semaines. Parmi les APAP, on retrouve l'Haldol décanoas<sup>®</sup>, Risperdalconsta LP<sup>®</sup>, Clopixol<sup>®</sup>. [96]

Les APAP présentent plusieurs avantages pour traiter les psychoses chroniques :

- Suppression de l'astreinte de la prise orale quotidienne ;
- Réduction des fluctuations des taux plasmatiques liées aux prises journalières ;
- Moindre dose cumulée mensuelle par meilleure biodisponibilité et suppression de l'effet du premier passage hépatique ;
- Moindre incidence et intensité des effets indésirables par stabilisation des taux plasmatiques.

Mais elles présentent aussi des inconvénients :

- Impossibilité de suspendre le traitement en cas d'effet indésirable grave ;
  - Rémanence des symptômes extrapyramidaux liés au profil pharmacologique des NLC, molécules principalement antagonistes de la dopamine sur les récepteurs D2 ;
  - Douleurs et réactions à l'injection dues à l'excipient huileux de ces préparations.
- [93]

### ***3.4. Œstrogène comme thérapie adjuvante [36],[103]***

Suite aux observations de l'impact de l'hypo-oestrogénie dans la schizophrénie, la question des œstrogènes comme thérapie adjuvante peut se poser. Cependant, peu d'études sur l'impact d'un médicament à base d'œstrogène, sont réalisées à ce jour. Les études sur le sujet sont contradictoires quant à l'amélioration des symptômes positifs lors de la prise d'œstrogènes. Cependant elles semblent admettre une amélioration des effets négatifs de la pathologie. Par contre, le traitement adjuvant à base d'œstradiol ou d'œstrogène en transdermique, ne diminuerait pas le risque de rechute, mais permet de réduire la dose de neuroleptiques nécessaire pour la prévention des rechutes. Cette thérapie adjuvante a lieu en plus d'un traitement antipsychotique par rapport à une monothérapie antipsychotique.

## **4.Médicaments et grossesse**

La survenue d'une grossesse non planifiée et non désirée est plus fréquente chez les patientes ayant des troubles psychiatriques sévères et persistants. Même si ces troubles psychiatriques s'améliorent en général pendant la grossesse, si la pathologie n'est pas stabilisée, ils peuvent s'aggraver avec un risque important de rechute en cas de diminution ou d'arrêt du traitement. Ces grossesses sont plus à risque en raison d'un suivi médical souvent moins régulier et des conduites à risque associées (alcool, tabac, trouble de l'alimentation). Indépendamment du traitement par antipsychotique, la schizophrénie est associée à une plus

grande fréquence de fausse couche spontanée (FCS), de complications obstétricales, de prématurité, de faible poids de naissance, de malformations et de mort subite du nourrisson.

L'arrêt du traitement antipsychotique est le premier facteur de stress. En supprimant la protection médicamenteuse, il abaisse le seuil de déclenchement des symptômes. Le maintien d'un traitement efficace est donc prioritaire chez les patientes afin d'éviter le risque de rechute en cours de grossesse et de limiter celui de psychose du post-partum. Son utilisation doit être limitée aux indications impératives liées à l'état psychique de la mère et à une posologie minimale efficace. L'administration de tels médicaments durant la grossesse nécessite de mettre en balance les risques et les bénéfices de l'arrêt ou de la poursuite du traitement. Le rapport bénéfice/risque est évalué en fonction de chaque situation particulière, notamment des caractéristiques et de la sévérité de la pathologie psychotique ainsi que des effets propres à chaque médicament. Lors d'une grossesse sous antipsychotique, il faut donc évaluer le traitement utilisé mais également la possibilité ou non d'une adaptation posologique. [3],[13],[94]

## ***4.1. Les médicaments et la grossesse***

### ***4.1.1. Modification maternelle pendant la grossesse [104]***

Afin de mieux comprendre l'impact des médicaments sur le fœtus, il est important de rappeler les modifications maternelles et fœtales qui ont lieu pendant la grossesse.

Pendant la grossesse, l'organisme maternel subit des modifications physiologiques permettant le développement maximal de l'embryon et du fœtus. Ces modifications vont avoir un impact sur la cinétique des médicaments. L'absorption des médicaments est modifiée à différents niveaux :

- Une diminution de la motricité gastro-intestinale : l'augmentation du temps de contact dans le tube digestif réduit la quantité des médicaments instables en milieu acide ou majore les quantités résorbées de médicaments acides faibles.

- Une modification variable de la résorption intramusculaire. Ces modifications dépendent des flux régionaux et de la perfusion des tissus périphériques qui sont accélérés au cours de la grossesse en raison d'une vasodilatation locale. Par exemple, en fin de grossesse, le flux sanguin est nettement ralenti au niveau des membres inférieurs en raison d'une augmentation de la pression hydrostatique dans le système veineux. L'injection de neuroleptiques retardés se faisant en général dans la fesse, où le flux sanguin est ralenti, leur action peut être diminuée pendant cette période.
- Une augmentation de la résorption pulmonaire, cutanée et au niveau des muqueuses, qui ne sera pas abordée du fait de l'absence d'administration des neuroleptiques au niveau de ces voies.

La distribution des médicaments peut également être modifiée. Parmi toutes les modifications morphologiques de la femme enceinte, l'augmentation du volume aqueux et du volume sanguin n'ont pas d'impact sur la distribution des neuroleptiques car ce ne sont pas des molécules hydrosolubles. L'accumulation de lipides augmente leur volume de distribution. La concentration sera donc plus forte et la demi-vie augmentée.

#### *4.1.2. Médicaments et grossesse [68],[104]*

La prise de médicaments pendant la grossesse peut causer des dommages sur l'embryon et le fœtus. En effet, la femme et son futur bébé sont solidaires sur les plans métabolique et physiologique.

La plupart des médicaments passent dans la circulation fœtale à l'exception de certains médicaments pour lesquels des transporteurs d'efflux placentaire limitent le passage dans la circulation fœtale. Il faut donc considérer que la plupart des médicaments pris par la mère passent dans la circulation fœtale. La durée d'exposition aux médicaments peut être beaucoup plus longue que la période de prise, c'est le cas pour les médicaments à demi-vie longue. La sensibilité de l'embryon ou du fœtus aux médicaments dépend essentiellement de la période d'exposition (la surface du placenta augmente et son épaisseur diminue au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse) et de la concentration des différentes substances dans les deux circulations maternelle et fœtale. [3]

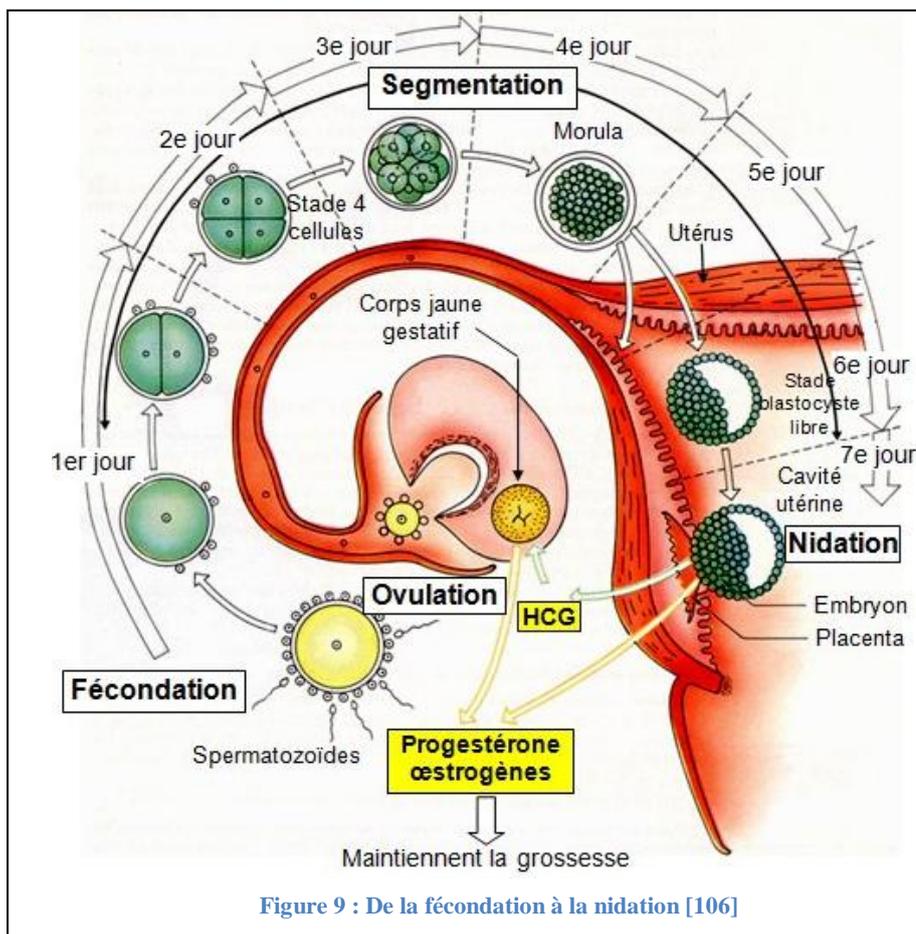
Les risques liés au médicament prennent en compte les données expérimentales et cliniques. Les données expérimentales sont toujours disponibles (nécessaire à l'autorisation de mise sur le marché (AMM)) et leur intérêt est majeur lorsque l'on ne dispose pas encore de données cliniques. Ainsi l'absence d'effet tératogène chez l'animal est rassurante et constitue une bonne présomption d'innocuité pour l'espèce humaine. Alors que son identification, même si elle n'est pas toujours prédictive des risques pour l'homme, incite à la plus grande prudence.

Les données humaines, absentes à la commercialisation, s'enrichissent avec l'exposition plus ou moins volontaire des femmes enceintes au nouveau médicament. Les cas isolés de malformation, chez un nouveau-né exposé in utero, ont une valeur d'alerte, surtout s'il existe une chronologie compatible avec l'exposition et l'organogénèse de l'organe considéré, une similitude sur l'organe cible ou une concordance avec les données animales. Les études pharmaco-épidémiologiques permettent de confirmer ou d'infirmer ces alertes. [105]

Ces effets sont regroupés en 4 risques :

Le risque abortif : Il a lieu lors de la période allant de la conception au 12<sup>ème</sup> jour de la grossesse. Lors de cette période, la grossesse est méconnue. La morula se trouve à l'état libre dans les replis de la muqueuse utérine. C'est la période péri-implantatoire, où les échanges entre la mère et l'embryon sont relativement pauvres.

Les conséquences d'une exposition médicamenteuse sont faibles car les cellules embryonnaires ne sont pas encore différenciées, le potentiel de division est rapide et elles pourront remplacer les éléments atteints et éviter ainsi une malformation. La principale conséquence est la FCS. C'est la loi du « tout ou rien », soit la mort de l'embryon soit l'absence d'effet. Si la grossesse se poursuit, l'embryon n'aura pas de séquelle.



Le risque tératogène : Ce risque a lieu lors de la période d'organogénèse, c'est-à-dire du 13<sup>ème</sup> jour au 56<sup>ème</sup> jour de vie fœtale. Lors de cette période, l'œuf s'implante et les blastomères se différencient. Les différents tissus et organes commencent leur différenciation, les cellules ont des fonctionnements distincts et ne peuvent être remplacées. Un médicament empêchant le développement d'une structure risque d'engendrer un trouble définitif. C'est pourquoi, le risque tératogène est le risque de survenue de malformations anatomiques ou dans le fonctionnement des organes lors de l'exposition du fœtus à un médicament. Seule une datation précise de la grossesse et de la période d'exposition, prenant en compte la demi-vie du médicament, permet une évaluation précise des risques éventuels de malformations.

La tératogénicité est certaine lorsque l'incidence des malformations est supérieure à l'incidence spontanée des malformations et touche un ou plusieurs organes cibles précis. Le risque malformatif doit être comparé au risque de la population générale. En effet, 2 à 3 % des

enfants naissent avec une malformation majeure dont l'étiologie n'est médicamenteuse que dans 5% des cas. Les médicaments peuvent être classés selon leurs effets tératogènes :

- Les tératogènes puissants ou supposés tels dont l'incidence du médicament est supérieur à 20%. Ils sont formellement contre-indiqués chez la femme enceinte ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace ;
- Les tératogènes certains mais peu puissants dont l'incidence du médicament (entre 6 et 10%) est supérieure à l'incidence spontanée. La décision de la prescription ou de la poursuite du traitement dépend du rapport bénéfice/risque de ce traitement. ;
- Les médicaments non tératogènes pour lesquels il est hautement probable au vu des données disponibles, qu'ils ne font courir aucun risque de malformation. ;
- Les autres médicaments pour lesquels les informations sont insuffisantes pour évaluer leur éventuel potentiel tératogène et pour prédire le risque. Généralement, il n'y a pas d'effet tératogène chez l'animal mais il y a un manque de recul. Avant toute prescription, il est nécessaire de prendre en compte la période de grossesse, la durée d'exposition et le rapport bénéfice/risque attendu. Si le médicament est tératogène chez l'animal, il est impératif de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte ou en âge de procréer sauf si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte tenu des incertitudes.

C'est pourquoi, une analyse rigoureuse des conséquences d'une exposition doit permettre d'éviter des angoisses injustifiées ou des décisions excessives visant plus à protéger le prescripteur que la grossesse.

Le risque toxique fœtal : c'est le risque de survenue de pathologies fœtales ou néonatales sur la maturation des organes et sur la différenciation histologique. Cet effet est plus tardif et se rencontre durant la période de maturation, la fonctionnalisation des organes et de la croissance fœtale c'est-à-dire au cours de la période fœtale à partir du 57<sup>ème</sup> jour de grossesse. A cette période la morphogénèse est achevée sauf pour les organes génitaux (qui se terminent entre la 6<sup>ème</sup> et la 15<sup>ème</sup> semaine de vie embryonnaire), le système nerveux central (SNC) et la migration cellulaire qui se termine entre la 20<sup>ème</sup> et 22<sup>ème</sup> semaine de vie embryonnaire. Les effets des médicaments n'entraîneront donc plus de malformation sévère, mais le fœtus peut être perturbé dans son développement.

Les principaux risques de l'exposition pendant la vie fœtale sont :

- Atteinte de la croissance ;
- Atteinte de la maturation d'un ou plusieurs organes (SNC, organes génitaux) ;
- Anomalie fonctionnelle temporaire ou définitive (insuffisance rénale) ;
- Effet de cancérogénèse à distance.

Le risque toxique foetal peut être observé à posologie maternelle thérapeutique. Les signes toxiques peuvent être proches de ceux qui sont observés chez l'adulte mais avec des conséquences plus graves.

Le risque prénatal : c'est le risque lié à la prise de médicaments pendant les dernières semaines de grossesse ou lors de l'accouchement. En effet, tout au long de la grossesse, l'organisme de la mère est l'organe épurateur du fœtus. Or à l'accouchement les fonctions épuratrices du nouveau-né ne sont pas encore complètement matures, il ne peut donc pas évacuer correctement le médicament restant dans son sang. Ainsi la durée des effets secondaires est fonction du temps d'élimination du produit par le nouveau-né. La demi-vie des médicaments est plus longue et le risque d'effets secondaires pouvant apparaître chez le nouveau-né est plus important (par exemple le syndrome de sevrage à la naissance). Ces manifestations dépendent de la quantité de médicaments présents chez le fœtus juste avant l'accouchement et sont le plus souvent liées à son action pharmacologique et à ses effets secondaires (qui sont les mêmes que chez le patient traité).

Tous ces risques permettent de classer les médicaments en 5 catégories :

- Médicaments « contre-indiqués »: Risque tératogène ou foeto-toxique prouvé chez l'homme ou avec des données animales en faveur d'un risque important et pour lequel soit il existe une alternative thérapeutique, soit la pathologie maternelle ne nécessite pas de traitement.
- Médicaments « déconseillés »: Suspicion d'effet tératogène ou foeto-toxique, mais ils ne sont pas formellement proscrits si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte tenu des incertitudes.

- Médicaments « à éviter par prudence » : Les données disponibles, notamment animales, sont rassurantes mais l'expérience clinique est absente ou trop parcellaire.
- Médicaments « envisageables » : Les données disponibles sont rassurantes mais doivent être enrichies
- Médicaments « possibles » : Les données disponibles sont rassurantes et nombreuses. [94]

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a réalisé, en 1979, une classification des risques fœtaux des médicaments. La définition des catégories de grossesse est :

- Catégorie A : Les études adéquates et bien commandées n'ont pas démontré de risque pour le fœtus lors d'une exposition dans le premier trimestre de grossesse (il n'y a pas de mise en évidence de risque dans les trimestres postérieurs).
- Catégorie B : Les études animales n'ont pas démontré de risque pour le fœtus et il n'y a pas d'étude adaptée sur la femme enceinte.
- Catégorie C : Les études chez l'animal ont montré des effets néfastes pour le fœtus et il n'y a pas d'étude adaptée chez la femme enceinte, mais les effets bénéfiques peuvent justifier l'utilisation du médicament chez la femme enceinte en dépit du risque potentiel pour le fœtus.
- Catégorie D : Les effets négatifs sur le fœtus ont été mis en évidence lors des études cliniques chez la femme enceinte, mais le médicament peut être utilisé lorsque le bénéfice attendu pour la femme enceinte est supérieur au risque fœtal.
- Catégorie X : Les études animales et humaines ont mis en évidence des anomalies et un risque fœtal. Le risque de ces médicaments est supérieur au bénéfice attendu pour la mère, le médicament ne doit pas être utilisé. [94]

## *4.2.Médicaments et lactation*

La connaissance des traitements pendant la grossesse est indispensable mais il est également important de savoir comment ces médicaments interagissent avec l'allaitement.

La FDA a également une classification pour l'utilisation des médicaments pendant la période de lactation.

- L1 : sécurité maximale : Médicament qui a été adopté par un grand nombre de mères qui allaitent sans aucune augmentation observée des effets indésirables chez le nourrisson. Des études contrôlées chez les femmes qui allaitent ne parviennent pas à démontrer un risque pour l'enfant.
- L2 : bonne sécurité : Médicament qui a été étudié sur un nombre limité de femmes qui allaitent sans montrer d'augmentation des effets indésirables chez le nourrisson.
- L3 : sécurité moyenne : Il n'y a pas d'études contrôlées chez les femmes qui allaitent, mais le risque d'effets indésirables sur un nourrisson allaité est possible, ou les études contrôlées montrent des effets indésirables non menaçants minimes. Les médicaments ne doivent être administrés que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le nourrisson
- L4 : Risques possibles : Il existe des preuves positives de risque pour le nourrisson allaité, mais les avantages de l'utilisation chez les mères qui allaitent peuvent être acceptables malgré le risque pour le nourrisson (par exemple, si le médicament est nécessaire dans une situation potentiellement mortelle ou d'une maladie grave pour laquelle des médicaments plus sûrs ne peuvent pas être utilisés ou sont inefficaces).
- L5 : Contre-indication : Les études chez les mères qui allaitent ont démontré qu'il existe un risque significatif et documenté pour l'enfant, basé sur l'expérience humaine, ou le médicament présente un risque significatif de causer des dommages importants au nourrisson. Le risque de l'utilisation du médicament chez les femmes qui allaitent

l'emporte clairement sur tout avantage possible de l'allaitement maternel. Le médicament est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent un nourrisson.[111]

### ***4.3.Neuroleptiques et grossesse***

Nous avons vu précédemment que la grossesse est une période à risque. Pour prendre en charge correctement la patiente schizophrène pendant sa grossesse, il est important d'étudier l'impact des traitements sur la grossesse. Afin de répondre au mieux à ces questions, des recherches bibliographiques sur l'utilisation des traitements neuroleptiques, les benzodiazépines mais également les normothymiques, les antidépresseurs et les correcteurs (anticholinergiques et tensionnels) pendant la grossesse, ont été réalisées. Ces données vont permettre d'étudier l'existence ou non de bonnes pratiques de prescription. Ces recherches bibliographiques ont été réalisées à partir des données de l' Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), mais également à partir des données envoyées par les laboratoires commercialisant des neuroleptiques, et des différentes publications trouvées sur le sujet (grâce au centre de documentation du Centre de Santé Mentale Angevin (CESAME) où de nombreuses revues psychiatriques sont disponibles) ainsi que les bases de données d'articles scientifiques : ScienceDirect, Pubmed (base de données des articles scientifiques).

Cette analyse va permettre de réaliser un tableau récapitulatif, décliné en 2 variantes (molécules classées par famille (Annexe 7) et par molécule à privilégier (Annexe 8)), dont le but est de faciliter le choix des prescripteurs dans une telle situation.

Les neuroleptiques sont des médicaments dont les médicaments sont peu connus pendant la grossesse. De façon générale, en fin de grossesse, de manière dose-dépendante, les neuroleptiques provoquent une hypotension préjudiciable à l'oxygénation fœtale, un risque d'ictère, de troubles respiratoires et de syndromes extrapyramidaux néonataux. De plus, les accouchements prématurés, les retards de croissance intra-utérine et les faibles poids de naissance sont plus fréquents. [48],[80],[97]

Cependant, une psychose non ou insuffisamment traitée pendant la grossesse est néfaste pour la mère et l'enfant. Elle peut entraîner un risque de rechute ou de suicide et un moindre suivi de la grossesse avec des conséquences obstétricales et néonatales. De plus, les soins apportés au nouveau-né risquent d'être de moins bonne qualité et des troubles de l'attachement pourraient altérer le développement psychoaffectif, intellectuel et psychique de l'enfant. La prescription doit être guidée par :

- les caractéristiques et le retentissement des symptômes ;
- le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant, prenant en compte l'efficacité du traitement, la rechute, l'observance attendue pendant la grossesse, le risque suicidaire et hétéro-agressif vis-à-vis de l'enfant ;

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est donc souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation psychotique. Quel que soit le traitement choisi pendant la grossesse, il faut éviter les posologies élevées. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse. La monothérapie doit être privilégiée et seuls les médicaments indispensables doivent être maintenus pendant la grossesse. [48],[80],[97],[112]

Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement.

La forme utilisée est également importante à prendre en compte lors de la grossesse. En effet, les gouttes buvables sont à déconseiller du fait de la présence d'alcool. De plus, les APAP sont à éviter si possible, car l'adaptation posologique est compliquée avec ces traitements, excepté si l'observance médicamenteuse est plus importante que l'absence d'adaptation posologique.

Les neuroleptiques injectables utilisés dans des situations d'urgence peuvent provoquer des hypotensions maternelles. [48],[97]

### 4.3.1. Neuroleptiques de 1<sup>er</sup> génération

Les neuroleptiques conventionnels sont les plus anciens. Ils sont donc les mieux connus.

#### 4.3.1.1. Phénothiazines [94],[107],[108],[109],[110],[111],[113]

Les phénothiazines sont les molécules les plus anciennes (année 1950) et les mieux connues. Ces molécules sont hautement lipophiles, ce qui explique leur excellente résorption, leur forte accumulation dans les graisses et leur élimination urinaire lente. Ce sont des molécules à tendance sédative même si toutes n'ont pas la même puissance sédative. Elles ont des effets secondaires neurologiques, hématologiques, cardiologiques et allergiques. Ils ont également une composante anticholinergique. La molécule de référence est la chlorpromazine. Les phénothiazines étaient suspectées d'entraîner un risque malformatif. Cependant, des études récentes (l'une sur 1309 patients et l'autre sur 201 patients) indiquent un risque équivalent à celui observé dans la population générale et quel que soit le niveau d'exposition.

La molécule dont l'utilisation est possible et même recommandée dans cette famille, est la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>). Pour cette molécule, les données sont conséquentes et rassurantes. C'est une molécule qui est également utilisée pour les nausées et vomissements de grossesse résistant aux autres traitements. L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la chlorpromazine. [114],[115]

Pour la fluphénazine (Modécate<sup>®</sup>) (catégorie C de la FDA) et la levomepromazine (Nozinan<sup>®</sup>), l'utilisation pendant la grossesse est envisageable dans la mesure où les données sont globalement rassurantes ou bien que le bénéfice thérapeutique est important pour la future mère.

Les autres molécules de la famille : la cyamémazine (Tercian<sup>®</sup>), la periciazine (Neuleptil<sup>®</sup>), et la pipotiazine (Piportil<sup>®</sup>), ne sont pas tératogènes chez l'animal mais les données sont peu nombreuses. C'est pourquoi, ces molécules sont à éviter par prudence tout au long de la grossesse. Si le rapport bénéfice risque est favorable, leur utilisation est

envisageable mais il est cependant préférable d'utiliser des molécules mieux connues comme la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine, car il n'y a pas de risque malformatif particulier retrouvé dans l'analyse des grossesses exposées. Elles sont donc utilisables si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire.

La prochlorperazine (Stemetil®) est une nouvelle molécule, actuellement en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivrée uniquement dans les pharmacies à usage intérieur (PUI). Elle est déconseillée pendant la grossesse du fait de l'absence de données recensées. Au États-Unis, ce médicament est disponible sur le marché et est classé en catégorie C, c'est-à-dire que la molécule est utilisable si le rapport bénéfice risque est favorable.

Afin de diminuer les effets secondaires chez le nouveau-né, il faut limiter les posologies en fin de grossesse. Pour toute grossesse sous neuroleptiques, il est important de prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement afin d'augmenter la surveillance du nouveau-né par rapport à une grossesse classique. Cette surveillance vise principalement à surveiller les fonctions digestives et neurologiques. Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les effets secondaires retrouvés chez les nouveau-nés notamment au moment de la naissance sont :

- Des troubles extrapyramidaux (hypertonie, trémulations, tremblements) : les signes neurologiques sont habituellement transitoires mais une durée prolongée est possible dans de rare cas ;
- Une hypotonie ;
- Des troubles de l'alimentation ;
- Une sédation ;
- Une agitation ;

- Des troubles atropiniques (sécheresse buccale, mydriase, élévation de la pression intraoculaire, constipation, distension abdominale, trouble de la respiration). Les complications digestives sévères (syndrome du petit côlon gauche, entérocolite nécrosante) sont exceptionnelles et favorisées par l'association à un traitement anticholinergique qu'il convient d'interrompre avant l'accouchement.

La question de l'allaitement du nouveau-né se pose également. Pour les phénothiazines, l'absence de données sur le passage de ces neuroleptiques dans le lait maternel déconseille l'allaitement pendant le traitement. La chlorpromazine est excrétée en très petite concentration dans le lait maternel mais les effets sur le nouveau-né allaité sont inconnus. Les enfants sont extrêmement sensibles c'est pourquoi, toutes les molécules de la famille sont classées en catégorie L3 de la FDA c'est-à-dire que la sécurité de ces médicaments pendant l'allaitement est moyenne. Soit il n'y a pas d'études contrôlées chez les femmes qui allaitent, mais le risque d'effets indésirables sur un nourrisson allaité est possible, soit les études contrôlées montrent des effets indésirables non menaçants minimes. Les médicaments doivent être administrés que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le nourrisson.

#### 4.3.1.2. Thioxanthènes [94],[107],[108],[109],[110],[111],[113], [114]

Dans la famille des thioxanthènes, les deux molécules de cette famille : flupentixol (Fluanxol<sup>®</sup>) et zuclophentixol (Clopixol<sup>®</sup>) sont à éviter par prudence pendant toute la durée de la grossesse car il existe peu de données, même s'il n'y a pas d'éléments inquiétants (pas d'effet tératogène mis en évidence). Ils font partie de la catégorie C de la FDA. Si l'utilisation d'un traitement par neuroleptiques est indispensable, il est préférable d'utiliser la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine qui sont des molécules mieux connues.

Il est important de prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement afin d'augmenter la surveillance clinique du nouveau-né. Cette famille de neuroleptiques est peu connue pendant la grossesse, mais en théorie les effets secondaires pouvant être retrouvés chez le nouveau-né sont :

- Les troubles atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale) ;
- Les syndromes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations) ;
- La sédation.

Les thioxanthènes semblent être excrétés dans le lait maternel. Cependant il existe peu de données sur ce passage. De plus, les connaissances sont faibles sur les conséquences d'une exposition du nouveau-né à long terme au traitement. C'est pourquoi, l'allaitement est déconseillé pendant toute la durée du traitement.

#### 4.3.1.3. Butyrophénones [94],[107],[108],[109],[110],[111],[113]

La molécule la mieux connue dans la famille des butyrophénones est l'halopéridol (Haldol®). Les données cliniques sur son utilisation sont nombreuses et rassurantes quant au risque malformatif chez le nouveau-né (risque malformatif comparable à celui attendu dans la population générale). L'administration d'Haldol® est donc possible pendant toute la durée de la grossesse. Cette utilisation à forte dose in utero au cours du dernier trimestre de la grossesse, peut causer des effets secondaires chez le nouveau-né. C'est pourquoi, son utilisation nécessite une surveillance supplémentaire de celui-ci afin de limiter ses effets secondaires comme les syndromes extrapyramidaux (trémulation, hypertonie, mouvement tonico-clonique) et la sédation qui sont réversibles avec des symptômes parfois prolongés après la naissance. [114]

Toutes les autres molécules de cette famille : dropéridol (Droleptan®), penfluridol (Semap®), pipampérone (Dipiperon®), sont moins connues que l'Haldol®. Les données cliniques sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant (pas d'augmentation du risque malformatif) n'a été recensé. Les études animales sont insuffisantes pour montrer des effets sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement postnatal. Ces molécules sont donc à éviter par prudence tout au long de la grossesse. Il est préférable d'utiliser la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine qui sont des molécules mieux connues pendant la grossesse. Si l'utilisation d'une de ces molécules est nécessaire, il faut éviter les posologies élevées ainsi que de limiter la posologie en fin de

grossesse. Il faut également prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement. En effet, les nouveau-nés exposés in utero à l'une de ces molécules doivent être soumis à une surveillance clinique de la fonction digestive et neurologique. Cette surveillance a pour but de surveiller le risque d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal avec trémulation et hypotonie et sédation).

L'allaitement est déconseillé avec un traitement par butyrophénone, du fait du passage de ces molécules dans le lait maternel et du risque de somnolence et de troubles de la fonction motrice chez le nouveau-né.

Le Pimozide (Orap<sup>®</sup>) est une molécule de structure proche des butyrophénones. Il n'y a aucune étude clinique disponible mais les études animales ne montrent pas d'effet tératogène. La similarité de structure fait présager des manifestations néonatales superposables à celles qui sont décrites avec l'halopéridol.

#### 4.3.1.4. Benzamides [50],[94],[107],[108],[109],[110],[111],[113], [116]

Dans la famille des benzamides, on retrouve trois molécules : le sulpiride (Dogmatil<sup>®</sup>, Sinedil<sup>®</sup>), le tiapride (Tiapridal<sup>®</sup>) et l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>). Elles exposent aux mêmes effets secondaires que les phénothiazines.

Pour le sulpiride et le tiapride, une divergence existe entre les données récoltées sur le CRAT et celles du résumé des caractéristiques du produit (RCP), du Vidal et du Thériaque. Le CRAT indique que ces molécules sont à éviter par prudence, du fait du peu de données existantes (malgré une absence d'éléments inquiétants). Les autres sources d'information indiquent que l'administration de benzamides est envisageable pendant toute la grossesse du fait de l'absence de risque malformatif décrit lors des grossesses exposées. De plus, les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement postnatal. Par prudence, il vaut donc mieux éviter l'utilisation de ces molécules pendant la grossesse.

Il est recommandé d'éviter l'utilisation d'amisulpride pendant la grossesse par prudence. Il existe peu de données mais on ne retrouve pas d'éléments inquiétants. L'amisulpride est classé par la FDA en catégorie C.

L'utilisation de ces 3 molécules nécessitent de mettre en balance le rapport bénéfice/risque. En cas de rapport bénéfice/risque défavorable, il est donc préférable d'utiliser la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine qui sont des molécules mieux connues chez la femme enceinte. Les effets secondaires que l'on peut théoriquement retrouver chez le nouveau-né sont :

- Les syndromes extrapyramidaux (trémulation, hypertonie) ;
- Des troubles de la respiration ;
- De la sédation

Les risques digestif et cardiaque sont modérés du fait du faible effet atropinique.

C'est pourquoi il faut avertir l'équipe médicale avant l'accouchement, afin de prévenir ces effets secondaires.

En l'absence de données sur le passage des benzamides dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pour le sulpiride, le tiapride et l'amisulpride.

#### *4.3.2. Neuroleptiques de 2<sup>nd</sup> génération*

Les neuroleptiques atypiques sont moins connus que les neuroleptiques conventionnels. Cependant, l'augmentation de leurs utilisations en pratique courante, a permis d'obtenir des données sur leurs utilisations pendant la grossesse. [1],[80],[107],[108],[109],[110]

4.3.2.1. Clozapine (Leponex®) [94],[107],[108],[109],[110],[111],  
[113],[114]

La clozapine est une molécule sédatrice, similaire aux phénothiazines. Elle nécessite une surveillance particulière. Son utilisation est réservée pour les cas réfractaires car il y a un risque d'agranulocytose, de collapsus cardiovasculaire et de convulsion. Ce risque important d'agranulocytose impose un suivi rigoureux de la numération formule sanguine (NFS\*) avant et pendant le traitement (toutes les semaines pendant 18 semaines puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement).

L'administration de clozapine tout au long de la grossesse est envisageable en l'absence d'alternative thérapeutique. En effet, les données recueillies sont globalement rassurantes ou le bénéfice thérapeutique est important. Chez l'animal, les études ne montrent pas d'effet tératogène ni d'effet délétère direct ou indirect, qu'il s'agisse de la grossesse, du développement embryo-fœtal ou du développement postnatal. Le Leponex ne présente pas de risque malformatif particulier. Il est classé par la FDA dans la catégorie B des risques de tératogénicité pour le fœtus. Cette molécule étant utilisée en dernier recours dans le traitement de la schizophrénie, le rapport Bénéfice/Risque est donc important, et l'utilisation est envisageable en l'absence d'alternative thérapeutique et dans le strict respect des indications et des posologies. [59],[117]

Les complications métaboliques maternelles (surtout le diabète gestationnel) sont possibles ainsi que des cas de macrosomies (poids du nouveau-né supérieur à 4,5Kg). De plus, un risque de neutropénie néonatale n'est pas à exclure.

Il faut prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement du fait de la présence d'effets secondaires possibles chez le nouveau-né. On retrouve comme effets secondaires :

- Des troubles métaboliques, hypocalcémie ;
- Des hyperthermies malignes ;
- Des agranulocytoses ;
- Des problèmes cardiaques ;

- Une sédation, Convulsion ;
- Des troubles atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale) ;
- Des signes extrapyramidaux.

La surveillance de la patiente enceinte tiendra compte des troubles de la glycorégulation parfois signalés chez les patientes traitées par clozapine.

Les résultats des expérimentations animales suggèrent que la clozapine, qui est excrétée dans le lait maternel, a un effet chez l'enfant nourri au sein comme l'agitation, l'irritabilité, les convulsions ou une instabilité cardiovasculaire. Elle fait partie de la catégorie L3 de la FDA, par conséquent, les mères traitées par la clozapine doivent éviter d'allaiter.

#### 4.3.2.2. Diazépines [94],[107],[108],[109],[110],[111],[113],[118]

Il existe deux molécules dans la famille des diazépines : l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>, Zalasta<sup>®</sup>) et la loxapine (Loxapac<sup>®</sup>).

L'olanzapine a une structure similaire aux phénothiazines et à l'halopéridol. Il existe une divergence entre les données recueillies. En effet, le CRAT recommande pour les molécules à éviter pendant la grossesse de préférer entre autres l'olanzapine, alors que le thériaque indique qu'« aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte » et que « l'expérience chez la femme étant limitée, l'olanzapine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels ». De plus, la FDA le classe dans la catégorie C des risques pendant la grossesse. Malgré ces divergences, l'olanzapine reste le neuroleptique atypique le mieux connu, il n'y a pas de majoration du risque malformatif majeur et il n'est pas tératogène. L'olanzapine est envisageable pendant toute la grossesse, si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire, car les données sont globalement rassurantes. Les effets secondaires pouvant être retrouvés chez le nouveau-né exposé à l'olanzapine sont :

- Les troubles métaboliques ;
- La sédation ;
- Les troubles atropiniques ;
- Les signes extrapyramidaux ;
- Une augmentation du poids de naissance.

C'est pour cette raison qu'une surveillance du poids maternel ainsi que du risque de diabète gestationnel est nécessaire. Il y a également un risque accru de macrosomie fœtale et/ou de poids de naissance supérieur par rapport au poids de naissance d'un nouveau-né de mère non traitée. Il y a aussi un risque augmenté de rupture prématuré de la poche des eaux et d'avortement spontané.

L'olanzapine est classé dans la catégorie L2 de la FDA, la sécurité de leur utilisation est donc bonne malgré le peu de données. Il y aurait une suspicion de toxicité neuro-développementale à long terme, mais aucune preuve n'a encore pu valider cette suspicion. Dans les références françaises, l'allaitement est déconseillé lors de la prise de ce traitement. Si la mère le souhaite vraiment, l'allaitement est possible.

La loxapine (catégorie C de la FDA), quant à elle, est à éviter par prudence du fait des faibles données recueillies, même si elles ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif. Le CRAT préconise donc de préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine et de prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement afin de surveiller les fonctions digestives, neurologiques et cardiaques du nouveau-né. Ces surveillances sont dues aux potentiels effets secondaires qui sont :

- La sédation ;
- Les troubles atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale) ;
- Les signes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations).

La loxapine est excrétée dans le lait animal mais peu de données existent pour le lait humain. Elle est classée en catégorie L4 de la FDA, c'est-à-dire qu'il y a des risques pour le nouveau-né.

4.3.2.3. Benzisoxazoles [50],[94],[107],[108],[109],[110],[111],  
[113],[114]

La rispéridone (Risperdal®) est la molécule la mieux connue de la famille des Benzisoxazoles. Cette molécule est à éviter par prudence car il y a peu de données recueillies mais aucun élément inquiétant n'est recensé (molécule non tératogène chez l'animal et pas d'augmentation des malformations congénitales). Le laboratoire Johnson et Johnson, a assemblé les rapports de 201 cas de grossesse sous rispéridone. Cependant les conclusions sont compliquées du fait de l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments psychotropes. Pour la FDA, la rispéridone fait partie de la catégorie C. Il faut donc mettre en balance les bénéfices du traitement pour la mère et les risques potentiels pour le nouveau-né. Il est cependant préférable d'utiliser la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine qui sont des molécules mieux connues pendant la grossesse. En général, la maladie de la mère nécessite le traitement et donc le bénéfice est supérieur au risque supposé pour le nouveau-né.

La ziprasidone (Zeldox®) fait aussi partie de cette famille. Cette molécule est très récente, sortie en 2001 au USA et en 2008 au Canada, elle est actuellement en ATU en France. Cette molécule étant très récente, il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Cependant, lors des études chez l'animal, des effets toxiques sur le développement ont été constatées. C'est pourquoi, cette molécule est déconseillée lors de la grossesse. [120]

Les principaux effets secondaires que l'on peut retrouver chez le nouveau-né sont :

- Des tremblements, des troubles extrapyramidaux ;
- De l'agitation ;
- Une hypertonie ;
- Une irritabilité;

- Des troubles de l'alimentation, de la respiration;
- Une sédation;
- Un syndrome de sevrage.

C'est pourquoi, il faut prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement afin de limiter les risques de ces effets sur le bébé.

La rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait sans pour autant que les effets soient connus. Elle fait partie de la catégorie L4 de la FDA. C'est pourquoi le choix de l'allaitement doit prendre en compte le bénéfice de cet allaitement et les risques potentiels d'effets secondaires chez l'enfant.

#### 4.3.2.4. Dibenzothiazépines [50],[94],[107],[108],[109],[110],[111],[113],[114],[120]

La quetiapine (Xeroquel<sup>®</sup>) est la seule molécule de la famille des Dibenzothiazépines.

La sécurité et l'efficacité de la quetiapine pendant la grossesse, chez la femme, n'ont pas encore été établies. Les études chez les animaux n'ont révélé aucune toxicité. Peu de patientes ont été traitées jusqu'à l'accouchement, c'est pourquoi il est difficile d'évaluer correctement le risque d'effets secondaires chez le nouveau-né. La quetiapine fait partie de la catégorie C de la FDA. Elle ne doit être utilisée que si nécessaire en mettant en balance les bénéfices et les risques.

Les effets pouvant être retrouvés chez le nouveau-né sont :

- Les syndromes de sevrage ;
- Une agitation ;
- Une hypertonie ;
- Une hypotonie ;
- Des tremblements ;
- De la somnolence ;

- Une détresse respiratoire ;
- Des troubles de l'alimentation.

Par conséquent, la surveillance clinique du nouveau-né est indispensable.

Les données sur l'excrétion de la quetiapine dans le lait maternel étant contradictoires, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement, même si elle est classée dans la catégorie L2 de la FDA. L'excrétion de la quetiapine dans le lait maternel humain a fait l'objet de publications, toutefois, le degré d'excrétion n'était pas constant entre tous ces rapports. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par ce médicament.

*4.3.2.5.L'aripiprazole (Abilify®) [50],[94],[107],[108],[109],[110],[111],[113],[114]*

L'Abilify® est à éviter par prudence car des anomalies congénitales ont été rapportées lors de son utilisation pendant la grossesse. En effet, à forte dose, chez l'animal, l'aripiprazole aurait été associé à une toxicité embry-foetale (retard d'ossification, anomalie du squelette, hernie diaphragmatique). Cependant aucune relation de causalité avec l'aripiprazole n'a pu être établie. De plus, les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement. L'aripiprazole est classé en catégorie C par la FDA.

Il est préférable d'utiliser en première intention la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine ou en deuxième intention l'amisulpride ou la rispéridone. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'aripiprazole. Si une grossesse a débuté pendant le traitement, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement s'il existe un risque de déséquilibre de la pathologie maternelle. En revanche, il convient de réaliser une échographie soigneuse et orientée vers le diaphragme. L'utilisation d'Abilify® pendant la grossesse nécessite de mettre en balance les bénéfices du traitement chez la mère et les risques potentiels pour le fœtus. Pour les situations où les autres alternatives thérapeutiques ne peuvent être envisagées, il faut avertir l'équipe médicale avant l'accouchement afin de prévenir les effets secondaires potentiels comme :

- Les troubles extrapyramidaux ;
- Des hernies diaphragmatiques (chez le rat) ;
- Une agitation ;
- Une hypertonie ;
- Une hypotonie ;
- Des tremblements ;
- Une somnolence ;
- Une détresse respiratoire ;
- Des troubles de l'alimentation.

Ces effets secondaires sont théoriques car les données sont presque inexistantes.

On ignore si l'aripiprazole est excrété dans le lait chez la femme. C'est pourquoi l'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

#### 4.3.2.6. *Carpipramine (Prazinil®)* [107],[108],[109],[110]

Le Prazinil® est une molécule récente. Les données cliniques sont encore insuffisantes, mais les données animales sont rassurantes. Son utilisation est donc à éviter pendant toute la durée de la grossesse.

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

#### 4.3.2.7. *Paliperidone (Xeplion®)*

Le Xeplion® est un nouveau médicament dérivé de la rispéridone. Du fait de l'absence de données sur son utilisation pendant la grossesse, son administration est déconseillée. Il faut donc mettre en balance les bénéfices pour la mère et les risques pour le fœtus. Comme les données sont faibles, les effets secondaires sont théoriques :

- Syndromes extrapyramidaux ;
- Agitation ;
- Hypertonie, hypotonie ;
- Tremblements ;
- Somnolence ;
- Détresse respiratoire ;
- Troubles de l'alimentation ;
- Syndrome de sevrage.

La paliperidone est excrétée dans le lait maternel en quantité suffisante pour que des effets sur le nourrisson allaité soient possibles lorsque des doses thérapeutiques sont administrées à la femme allaitante. Xeplion<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement. [107],[109],[110],[121]

#### ***4.4. Anxiolytiques et grossesse***

##### *4.4.1. Les benzodiazépines [94],[107],[108],[109],[110],[112]*

Les anxiolytiques sont principalement des benzodiazépines. Ce sont des molécules liposolubles qui traversent facilement le placenta, avec un passage dans le lait maternel démontré dès la 6<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Au premier trimestre de grossesse, il n'y a pas d'augmentation globale du risque de malformation majeure (démonstré par 23 études).

Au second et troisième trimestre de grossesse, un traitement prolongé par benzodiazépine augmente le risque de prématurité et de petit poids de naissance. Ce constat doit considérer d'autres facteurs de risque comme le tabac, la précarité, l'âge. On constate également une diminution des mouvements actifs du fœtus et de variabilité cardiaque fœtale notamment en cas de posologie élevée pendant la grossesse.

Pendant la période prénatale, on constate un risque d'imprégnation et/ou de syndrome de sevrage. Les signes d'imprégnation sont : l'hypotonie axiale, la diminution de la réactivité, des troubles de la succion avec une mauvaise courbe pondérale, des troubles de la thermorégulation, une hypoventilation et dans les cas les plus sévères une dépression respiratoire voire une apnée nécessitant une ventilation assistée. Ces manifestations peuvent se rencontrer en cas de consommations prolongées au cours de la grossesse mais également en cas de consommation ponctuelle et à forte dose en fin de grossesse. L'intensité de ces symptômes est d'autant plus importante que la posologie est élevée ou que le nouveau-né est prématuré. [3]

La durée des signes d'imprégnation dépend du temps de demi-vie de la benzodiazépine et de l'immaturation du nouveau-né (1 semaine pour l'oxazépam et l'alprazolam).

Le syndrome de sevrage peut aussi faire suite aux signes d'imprégnations ou survenir indépendamment après un intervalle libre de l'ordre de 5 à 7 jours pour les benzodiazépines à demi-vie courte et de 10 à 15 jours pour les benzodiazépines à demi-vie longue. Les symptômes d'un syndrome de sevrage sont :

- Hypertonie ;
- Hyper-réflexibilité, irritabilité, hyperexcitabilité, agitation ;
- Hypersensibilité aux stimulations sensorielles ;
- Troubles du sommeil ;
- Cris persistants ;
- Tremblements, diarrhée, vomissement voire crise convulsive, bradycardie et cyanose.

La prise en charge du nourrisson est principalement symptomatique. La fréquence de ces manifestations est favorisée par l'association à d'autres psychotropes.

Au début de grossesse, il est important d'évaluer le bénéfice attendu pour éviter un traitement prolongé. Si une benzodiazépine est nécessaire, les molécules à privilégier sont :

l'alprazolam, le diazépam, le lorazépam, l'oxazépam avec un traitement le plus court possible.

En fin de grossesse, il est préférable d'utiliser l'oxazépam voire éventuellement le lorazépam et l'alprazolam en seconde intention, afin de limiter les risques d'effets secondaires chez le nouveau-né. Si le traitement par une benzodiazépine à demi-vie longue (chlorazépate, diazépam, nordazépam, prazépam) est nécessaire, il est recommandé de substituer la molécule, de préférence par l'oxazépam, suffisamment longtemps avant l'accouchement ou au moins de diminuer la posologie si la substitution ne peut être envisagée. Par prudence, il faut éviter les autres molécules.

#### *4.4.2. La Buspirone® [94],[107],[108],[109],[110]*

Les données cliniques sur l'utilisation de la buspirone pendant la grossesse sont insuffisantes mais il n'y a pas de risque malformatif évoqué lors des études animales. Il est préférable d'utiliser une autre molécule mais l'utilisation de la buspirone est possible si la poursuite du traitement est nécessaire.

#### *4.4.3. L'Atarax® [94],[107],[108],[109],[110]*

L'Atarax® est utilisable pendant toute la durée de la grossesse, pour le traitement des manifestations mineures de l'anxiété. Cette molécule peut entraîner une sédation, et des troubles atropiniques chez le nouveau-né en cas de traitement à proximité de l'accouchement. En cas de traitement chronique jusqu'à la fin de la grossesse, un syndrome de sevrage néonatal peut se retrouver chez le nouveau-né.

## ***4.5.Hypnotiques et grossesse***

### ***4.5.1.Antihistaminique H<sub>1</sub> seul ou en association [107], [108],[109],[110]***

En cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire, il est préférable d'utiliser le Donormyl<sup>®</sup> (doxylamine) car les données sont très importantes. Il est préférable d'éviter le Théralène<sup>®</sup> (alimémazine) par prudence, du fait des données insuffisantes.

Si la prise d'antihistaminique est nécessaire à proximité de l'accouchement, il faut prévenir l'équipe médicale des propriétés sédatives et anticholinergiques.

### ***4.5.2.Les benzodiazépines [107],[108],[109],[110]***

Seul le témazépam bénéficie d'une expérience rassurante, sans augmentation du risque global de malformation majeure lors d'une exposition au premier trimestre de grossesse. Pour les autres benzodiazépines, les risques sont les mêmes que pour les benzodiazépines à action anxiolytique.

Le zopiclone et le zolpidem sont des molécules ayant les mêmes propriétés pharmacologiques que les benzodiazépines, avec un passage placentaire démontré pour le zolpidem. Ces molécules n'ont pas de risque malformatif majeur mais augmentent le risque de prématurité et de petit poids de naissance. En fin de grossesse, les risques sont identiques à ceux des benzodiazépines.

## ***4.6.Normothymiques et grossesse***

### ***4.6.1.Sels de lithium [107],[108],[109],[110],[112]***

L'administration de sel de lithium pendant la grossesse est déconseillée du fait d'un risque majoré de maladie d'Ebstein (anomalie cardiaque). Le risque principal pour le nouveau-né est celui du *floppy syndrom* c'est-à-dire une hypotonie, une hyperthermie et une cyanose. Ce tableau est le plus souvent réversible dans les 10 jours. En cas d'utilisation de sel

de lithium pendant la grossesse, une surveillance échographique cardiaque s'impose au premier trimestre de grossesse. La lithiémie doit être contrôlée régulièrement du fait de l'augmentation de la clairance rénale au cours de la grossesse. La lithémie doit être maintenue proche du seuil minimal. Afin d'éviter les augmentations brutales de celle-ci, la prise de lithium doit avoir lieu 2 à 3 fois par jour.

#### *4.6.2. Carbamazépine [107],[108],[109],[110],[112]*

La carbamazépine accroît de façon indiscutable le risque de malformation du tube neural (spina-bifida), de cardiopathie, de dysmorphies cranio-faciales et de macrocéphalie. Un syndrome d'hémorragie néonatale lié à un déficit en vitamine K peut survenir. La prescription de vitamine K est donc recommandée en péri-partum. Elle ne doit pas être utilisée sauf cas exceptionnel. La prescription d'acide folique sera alors recommandée pour limiter le risque de malformation du tube neural.

##### *4.6.2.1. Valproate et dérivés [107],[108],[109],[110],[112]*

Ils accroissent de façon indiscutable le risque de malformation du tube neural (spina-bifida), d'anomalies cardiaques, de dysmorphies cranio-faciales, de malformations des membres inférieurs, de néphropathies, d'anomalies génitales, de retard de croissance intra-utérin. La prise de dérivé du valproate expose le nouveau-né à un syndrome hémorragique non lié à la vitamine K, un syndrome de sevrage (irritabilité, agitation, trouble du tonus et de l'alimentation, hypoglycémie).

#### *4.6.3. Lamotrigine [107],[108],[109],[110]*

La lamotrigine peut être utilisée tout au long de la grossesse. Il n'y a pas de risque malformatif et les données sont très nombreuses et rassurantes. La prescription d'acide folique sera alors recommandée pour limiter le risque de malformation du tube neural.

## *4.7. Antidépresseurs et grossesse*

### *4.7.1. Les antidépresseurs tricycliques (AD3C) [107],[108], [109],[110]*

Les AD3C ne semblent pas augmenter le risque de malformations fœtales. Ils exposent le nouveau-né à un risque de détresse respiratoire à la naissance. Une hyperexcitabilité ou des convulsions sont possibles mais rares. Les AD3C anticholinergiques exposent aux mêmes effets anticholinergiques que les neuroleptiques ayant cette composante c'est-à-dire un retard d'émission du méconium, des risques de distension abdominale, de la rétention urinaire et de la tachycardie. Parmi les AD3C, il est préférable de choisir la clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>), l'amitriptyline (Laroxyl<sup>®</sup>) ou l'imipramine (Tofranil<sup>®</sup>).

### *4.7.2. Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS) [107], [108],[109],[110]*

Les IRS ne semblent pas augmenter le risque de malformations fœtales. Ils exposent également le nouveau-né à un risque de détresse respiratoire, de troubles du sommeil, et à une hyperexcitabilité. Ces effets néonataux sont le plus souvent transitoires, peu sévères et de courte durée. Le risque de syndromes sérotoninergiques est présent notamment avec les IRS à durée de vie courte, avec une exception pour de la fluoxétine dont la demi-vie est de quelques jours. Ce syndrome se manifeste par une angoisse qui reste modérée (quelques jours). L'imprégnation peut être suivie par un syndrome de sevrage surtout après un arrêt brutal du traitement qui est fortement déconseillé. La sertraline (Zoloft<sup>®</sup>) est la molécule à privilégier lors de la grossesse. Cependant la fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>), le citalopram (Seropram<sup>®</sup>) ou l'escitalopram (Seroplex<sup>®</sup>) peuvent également être utilisées. Les autres IRS comme le Floxyfral<sup>®</sup> (fluvoxamine) sont utilisables pendant la grossesse mais il est préférable d'utiliser les IRS les mieux connus.

Les effets de la paroxétine (Deroxat<sup>®</sup>) sur la grossesse sont controversés. Il semblerait qu'elle soit responsable d'une augmentation légère des malformations cardiaques.

#### ***4.7.3. Les autres antidépresseurs [107],[108],[109],[110]***

La venlafaxine (Effexor<sup>®</sup>) peut être utilisée pendant la grossesse. C'est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Il entraîne les mêmes risques néonataux que les IRS.

#### ***4.8. Correcteurs anticholinergiques et grossesse***

***[107],[108],[109],[110]***

Tous les correcteurs anticholinergiques (bipéridène (Akineton-LP<sup>®</sup>), tropatépine (Lepticur<sup>®</sup>), trihexyphénidyle (Artane<sup>®</sup>), trihexyphénidyle (Parkinane-LP<sup>®</sup>)) sont à éviter par prudence en raison du peu de données publiées chez la femme enceinte, malgré l'absence d'élément inquiétant à ce jour. On peut retrouver des signes d'imprégnation chez le nouveau-né comme les trémulations ou la distension abdominale. Il est préférable d'éviter l'utilisation de ces traitements pendant la grossesse. En cas de nécessité du traitement, il pourra être utilisé.

#### ***4.9. Hypertenseurs et grossesse [107],[108],[109],[110]***

Tous les traitements de l'hypotension (dérivés de la dihydroergotamine (Ikaran<sup>®</sup>, Seglor<sup>®</sup>), heptaminol (Hept-a-myl<sup>®</sup>)...) sont à éviter par prudence du fait de leurs propriétés vasoactives, malgré l'absence de donnée inquiétante. Actuellement, il ne reste plus que l'heptaminol du fait de la suspension d'AMM des dérivés de la dihydroergotamine en septembre 1013.

#### ***4.10. Rôle du pharmacien d'officine [105],[122]***

Dans la prise de médicaments pendant la grossesse, le pharmacien d'officine a un rôle de conseil. Selon une étude française (Pellerin, 2004), les pharmaciens pensent que les femmes enceintes leur demandent beaucoup plus de conseils que les autres patients. Ces femmes veulent être rassurées sur l'innocuité d'un médicament qu'elles ont pris ou vont

prendre sur ordonnance ou en automédication. Elles seraient 91% à leur demander des informations complémentaires à celles données par leur médecin pour une prescription.

Les femmes enceintes sont plus sensibles et ont besoin d'être informées des alternatives possibles et des avantages et inconvénients connus de chaque solution envisagée, qu'elle soit médicamenteuse ou non. Il faut étudier la balance du bénéfice attendu pour la mère contre le risque pour le fœtus.

Il existe des bonnes pratiques, des recommandations pour l'information des femmes enceintes : « Comment mieux informer les femmes enceintes » (HAS, avril 2005)

- Limiter la prescription de médicaments pendant la grossesse aux seuls cas où le bénéfice du traitement est supérieur au risque pour le fœtus ;
- Pour traiter une affection aiguë ou chronique touchant une femme enceinte, utiliser le traitement le mieux évalué au cours de la grossesse ;
- Si le traitement est nécessaire, expliquer à la femme le choix de la thérapeutique maternelle envisagée : bénéfices attendus, nocivité moindre pour l'enfant, conséquences éventuelles sur le fœtus ;
- Avertir les femmes que l'automédication est à éviter pendant la grossesse ;
- Encourager les femmes enceintes à demander conseil à leurs médecin/pharmacien/sage-femme avant toute prise de médicaments ;
- Ne pas hésiter à prendre conseil auprès d'un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT).

Il est difficile pour le pharmacien d'officine d'évaluer le bénéfice/risque du traitement chez les patientes schizophrènes. Le psychiatre reste le plus habilité à évaluer le risque de rechute en cas d'arrêt ou de diminution du traitement. Cependant, il est important que le pharmacien rassure la patiente et la conseille sur les mesures hygiéno-diététiques à adopter pendant la grossesse afin de compléter les indications de son psychiatre et des sages-femmes.

## *4.11. Conclusion sur les traitements utilisables pendant la grossesse*

Nous avons donc vu dans cette partie que les effets de la plupart des neuroleptiques sont peu connus pendant la grossesse. De façon générale, en fin de grossesse, les neuroleptiques peuvent provoquer une hypotension préjudiciable à l'oxygénation fœtale. On peut retrouver également un ictère, des troubles respiratoires et des syndromes extrapyramidaux.

Les résultats de ses recherches ont permis de réaliser un tableau récapitulatif sous deux formes : les molécules classées par classes pharmacologiques (Annexe 5) et par ordre d'utilisation (Annexe 6).

Aucun psychotrope n'est actuellement formellement contre-indiqué durant la grossesse. Les recommandations écartent le risque tératogène des neuroleptiques mais ne sont pas claires quant à l'utilisation d'un neuroleptique. En effet, chaque cas est différent et chaque traitement nécessite une bonne appréciation des bénéfices sur la mère et des risques pour le fœtus. L'analyse de l'avantage du traitement est parfois difficile. Si la femme décide d'arrêter son traitement il faut lui offrir la possibilité d'une intervention psychologique comme la thérapie cognitivo-comportementale si celle-ci n'est pas déjà réalisée. Les traitements doivent dans tous les cas être prescrits à dose minimale efficace. Les traitements injectables sont également déconseillés car ils provoquent des modifications tensionnelles chez la mère.

Les données recueillies dans la littérature indiquent que la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>), l'halopéridol (Haldol<sup>®</sup>) sont utilisables en première intention pendant la grossesse. En effet, ce sont les molécules antipsychotiques les mieux connues et pour lesquelles les données sont rassurantes. Elles sont à utiliser en première intention pendant la grossesse de patientes schizophrènes.

En seconde intention, les données collectées dans la littérature préconisent l'utilisation pendant la grossesse de cyamémazine (Tercian<sup>®</sup>), l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) et la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>). Ces molécules sont moins connues mais les quelques données recueillies sont

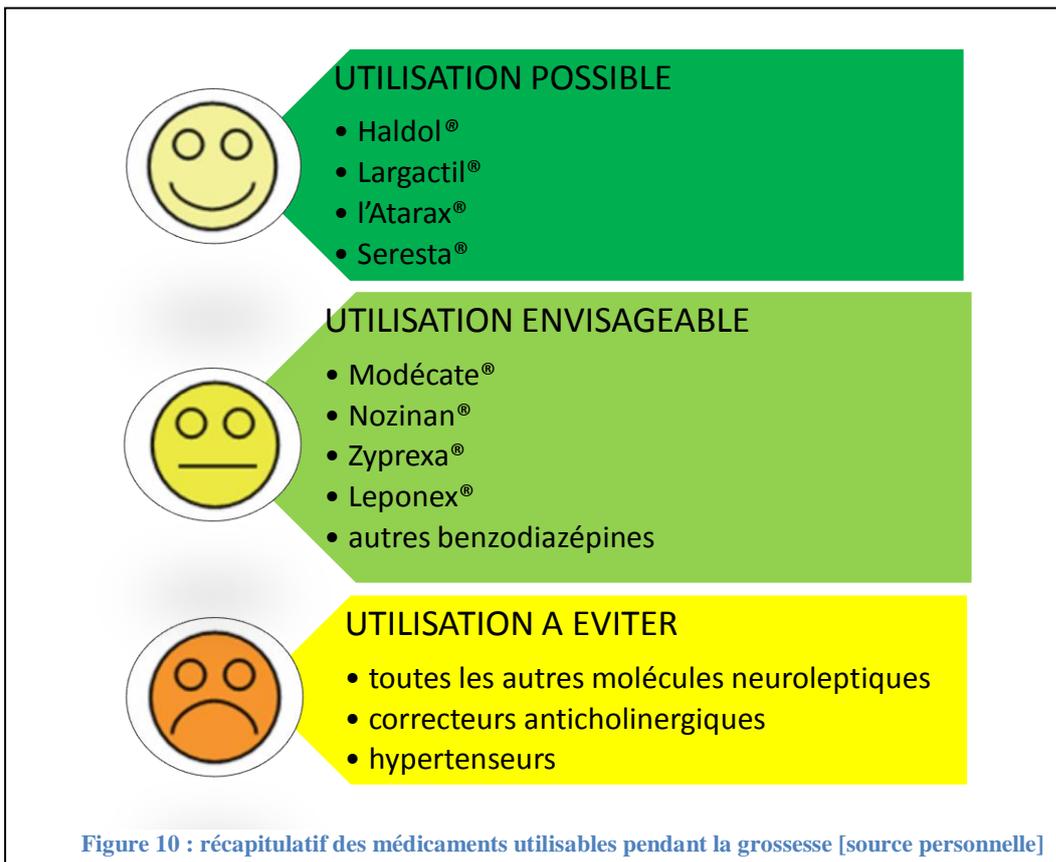
rassurantes. La clozapine (Leponex<sup>®</sup>) est peu étudiée chez la femme enceinte et peut engendrer des effets secondaires graves pour la mère comme chez le fœtus. Cependant, c'est une molécule utilisée en dernière alternative dans les psychoses résistantes, c'est pourquoi, elle est utilisable pendant la grossesse dans la mesure où le rapport bénéfice/risque est important.

Les autres molécules sont à éviter pendant la grossesse par mesure de précaution. Elles sont utilisables lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont inenvisageables ou inefficaces. En effet, les données étant trop peu nombreuses, il est recommandé d'utiliser les molécules citées précédemment.

Lors de la grossesse, la prescription doit être restreinte aux molécules indispensables. En cas d'agitation, il est préférable d'utiliser l'Atarax<sup>®</sup> ou le Seresta<sup>®</sup>. L'utilisation de correcteurs anticholinergiques et des hypertenseurs sont à éviter sauf en cas d'extrême nécessité.

Toutes ces recherches indiquent que le plus important est de déterminer le bénéfice et le risque du traitement au cas par cas. Il est recommandé que tout nouveau-né exposé à un traitement psychotrope durant la grossesse puisse bénéficier d'une attention néonatale particulière.

Les résultats de l'allaitement montrent qu'il est déconseillé voir contre-indication à l'allaitement pendant le traitement. En cas de volonté de la mère pour allaiter son enfant, il est préférable de diminuer fortement voire d'arrêter le traitement si possible pendant la période d'allaitement.



Seconde partie :

Etude de cas cliniques  
recensés à la maternité  
du CHU d'Angers

# 1.Introduction

Afin d'illustrer ce travail, l'étude de cas clinique c'est révélée indispensable. Les cas cliniques présentés ci-dessous ont été recensés à l'Unité Médico-Psycho-Sociale en Périnatalité (UMPSP).

L'UMPSP est une unité qui s'occupe des grossesses difficiles ne relevant pas d'un service particulier. Cette unité a été créée en 2006 au CHU d'Angers et mise en service en 2008. La création de l'UMPSP permet un décloisonnement entre les différentes disciplines (service pédiatrique, d'obstétrique, psychiatrique...) afin de mettre en place une collaboration efficace et harmonieuse. Elle fait partie du service de gynécologie-obstétrique du CHU d'Angers. Cette unité est née suite au plan périnatal 2005-2007 intitulé « Humanité, Sécurité, Proximité, Qualité en périnatalité ». La mise en place en 2001 à la maternité d'un programme de Permanence d'Accès aux Soins de Santé (PASS) en périnatalité a précédé la création de cette unité. [71],[123]

Le premier objectif de l'unité est de permettre la prise en charge des situations de vulnérabilité et précarité majeures à haut risque médical, psychiatrique et social. Les équipes médico-psychosociales ont entamé un processus de réflexion interdisciplinaire afin d'offrir la possibilité d'une prise en charge globale, ceci dans un souci de prévention et de soutien envers les patientes, les couples, et les enfants à naître. [123]

Le deuxième objectif est d'établir une prise en charge acceptable et adaptable à la patiente, et suffisante pour permettre une naissance dans de bonnes conditions physiques, psychiques et sociales. Cette unité prend en charge les soins du corps, les soins psychiques, et le soutien social, lors de consultations prénatales, d'hospitalisation de jour ou bien même d'une hospitalisation prolongée dans le service de grossesse pathologique ou en Suite de couche. Cette prise en charge permet d'éviter le décrochage du parcours de soin et de rattraper les patientes qui échappent au suivi. [123]

## 2.Cas clinique

### 2.1.Cas clinique n°1

Mme P., née en mars 1974 est schizophrène dysthymique depuis des années. Malgré de nombreuses hospitalisations, aucun suivi ambulatoire n'a pu être mis en place.

Elle a des antécédents de violences infantiles et de viol collectif sur sa personne. Elle vit en couple et est sans emploi.

Elle a 2 enfants de 12 et 8 ans dont elle n'a pas la garde (l'un vit chez son père, l'autre en famille d'accueil depuis l'âge de 6 mois suite à un épisode délirant de sa mère). Elle a également subi quatre IVG en 1997, 1999, 2003 et 2006.

Mme P. est une polytoxicomane (héroïne, LSD, BZD) qui est suivie en addictologie au CHU d'Angers depuis 2009. Elle a un traitement de Subutex® (0.4mg) qu'elle détourne en se l'injectant en intraveineux.

Lors de son hospitalisation en 2008, le traitement de Mme P était :

Atarax® 100 mg	½	½	½	0
Clopixol® 200 mg inj	3 ampoule tous les 21 jours			
Depakote® 250 mg	1	1	1	0
Hept-a-myl®	1	1	1	0
Lepticur®	0	0	1	0

Le début de sa grossesse est estimé au 2 mai 2009 et l'accouchement est prévu pour le 2 février 2010.

Lors de la découverte de sa grossesse, l'équipe de la maternité d'Angers a orienté Mme P. vers le Centre Méthadone afin que le traitement de Subutex® soit remplacé par de la

Méthadone<sup>®</sup>. Mme P est en rupture de soins psychiatriques depuis août 2008 car elle prétend ne pas supporter les neuroleptiques qui lui donnent des hallucinations et les anxiolytiques qui la rendent hystérique.

Tout au long de sa grossesse, Mme P. a refusé tout traitement et accompagnement psychiatrique, tout suivi d'addictologie, tout suivi rapproché de grossesse et tout soutien psychologique. Pendant 2 mois, elle ne s'est rendue à aucun de ces rendez-vous et a refusé l'accompagnement par la PMI. Mme P. ne prend pas soin d'elle et a un état général déplorable. Elle a ensuite repris son traitement par Subutex<sup>®</sup> 0,4mg mais refuse toujours un suivi psychiatrique.

Étant donné les circonstances, manque de suivi et absence de contact avec ses enfants, une note d'information préoccupante est adressée à l'ASE.

Le 14 janvier 2010, Eden, 2,520 kg, née a 38 SA, sans malformation majeure. Elle est hospitalisée à la naissance pour une prise en charge d'un syndrome de sevrage et pour 2 arrêts respiratoires à la naissance. Eden et sa mère sont hospitalisées en unité mère-enfant pendant une huitaine de jours. Lors de cette hospitalisation, les soignants constatent que Mme P. n'est pas en état de prendre en charge sa fille. Ils font donc un signalement auprès du procureur de la république pour un état de santé, une sécurité, une moralité et des conditions d'éducation compromises. Une ordonnance de placement provisoire est décidée par le juge et Eden est placée au village Saint Exupéry (VSE), foyer départemental de l'enfance du Maine et Loire, pour 10 mois. Mme P. a un droit de visite de 1h par semaine à la pouponnière.

En février 2010, Mme P est réhospitalisée après une intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) au Lysanxia<sup>®</sup> (instauré après la naissance d'Eden). Lors de cette hospitalisation, un traitement est réinstauré :

Lysanxia <sup>®</sup> 10 mg	1	1	1	0
Abilify <sup>®</sup> 15 mg	0	0	1	0
Sulbutex <sup>®</sup> 0.4 mg	1	0	0	0
Stilnox <sup>®</sup> 10 mg	0	0	0	1
Forlax <sup>®</sup> 10g	1	0	0	0
Trinordiol <sup>®</sup>	1	0	0	0

Actuellement, Eden est toujours placée au VSE. C'est une petite fille qui se développe bien. Mme P. passe toujours l'après-midi avec sa fille et a repris contact avec ses autres enfants.

Ce cas clinique ne permet pas de faire des conclusions sur les traitements du fait du refus de suivi psychiatrique de la patiente avant et pendant sa grossesse. Cependant, il met en évidence les multiples difficultés de ces grossesses pour l'équipe soignante et l'importance du suivi psychiatrique, psychologique et social en plus du suivi gynéco-obstétrique.

## ***2.2.Cas clinique n°2***

Mme D., née en juillet 1978 est schizophrène depuis des années. Elle est également atteinte d'incontinentia pigmenti. C'est une maladie génétique rare, orpheline qui touche la peau, les dents, les yeux et le système nerveux central. Mme D. a une hémiplégie gauche, un pied bot et une déficience intellectuelle. Elle est en couple avec Mr G., également traité par Clopixol<sup>®</sup> pour schizophrénie.

Mme D. est suivie depuis de nombreuses années au CESAME. Elle avait une méthode de contraception (Implanon<sup>®</sup> puis Cerazette<sup>®</sup>) qu'elle a arrêtée. C'est une grossesse désirée par le couple.

Son traitement habituel est :

Risperdal <sup>®</sup> 2mg	0	0	1	0
----------------------------	---	---	---	---

Lors de sa première grossesse en 2009, le traitement est arrêté pendant quelques mois. En octobre 2009, Mme D décompense avec un discours inadapté à thématique de persécution et des troubles de la pensée. L'hospitalisation en HDT est alors nécessaire. Afin de limiter les effets néfastes sur le fœtus, la psychiatre de Mme D. a décidé de modifier le traitement et d'utiliser le Largactil<sup>®</sup> (antipsychotique mieux connu pendant la grossesse).

Largactil <sup>®</sup> 25 mg	0	0	2	0
------------------------------	---	---	---	---

Un suivi psychologique est mis en place une fois par semaine, afin de suivre son état psychiatrique.

Simon, 4,380 Kg, est né le 22 février 2010 à 40 SA + 6 jours sans malformation majeure. La dyade est hospitalisée 12 jours en unité kangourou à la maternité d'Angers (unité mère-enfant) afin de soutenir les gestes de puériculture et d'évaluer les interactions précoces mère-enfant. Lors de cette hospitalisation, le couple exprime ses craintes quant à la prise en charge de leur fils. L'équipe médicale envisage donc un accueil au centre maternel d'Angers pour Mme D. et son fils. Malheureusement, ce lieu paraît inadapté devant le handicap physique de Mme D. et la nécessité d'un accompagnement adapté à ses troubles psychiatriques. C'est pourquoi, Simon est ensuite pris en charge provisoirement au VSE pendant 6 mois. La prise en charge est ensuite poursuivie en crèche.

Après la naissance de Simon, le traitement de Mme D. est réinstauré :

Zyprexa <sup>®</sup>	0	0	2	0
----------------------	---	---	---	---

Mme D. est suivie en ambulatoire 1 fois par semaine. La patiente va bien et Simon aussi.

En 2012, Mme D., sous Microval<sup>®</sup>, décide d'avoir un deuxième enfant. Le contraceptif est alors arrêté et Mme D. tombe enceinte quelques mois plus tard. Le début de la grossesse

est estimé à mi-avril 2012. Mme D. avec l'accord de son psychiatre, a décidé d'arrêter son traitement le temps de la grossesse. Cet arrêt nécessite une augmentation du suivi de Mme D. en centre de jour afin de détecter rapidement toute décompensation.

La grossesse de Mme D. se passe bien et son état reste stable sans traitement. Le 11 janvier 2013, Mme D donne naissance à Jean-François, 4,620 Kg, par césarienne à 40 SA + 5 jours. Jean-François est né par césarienne en raison d'un utérus cicatriciel chez Mme D. et d'une suspicion de macrosomie fœtale avec un poids estimé à plus de 4,500 Kg. Mme D. a décidé de ne pas allaiter.

Jean-François montre une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Les interactions avec sa mère sont bonnes, le papa est très présent et à l'écoute de son fils. Mme D. et son fils sont tout de même pris en charge en unité mère-enfant pendant une dizaine de jours. Le développement de Simon étant bon et l'organisation familiale étant structurée, le retour à domicile est envisagé avec un soutien professionnel accru notamment par le suivi d'une puéricultrice de la PMI.

Malgré quelque alerte importante, Mme D. reste stabilisé. Ses deux enfants se développent très bien, ils vifs et sociables.

### ***2.3.Cas clinique n°3***

Mme P., née en mai 1992, est schizophrène depuis des années. Elle vit en couple depuis 1 an et demi. La contraception de Mme P. est le préservatif. Son traitement habituel est :

Tranxène® 10mg	1	1	1	0
Parkinane® LP 5mg	1 SB			
Risperdal® constat 37.5 mg	1 inj	toutes les 2 semaines		

La date de début de la grossesse de Mme P est le 22 décembre 2011 et le terme est prévu pour le 20 septembre 2012. Cette grossesse est désirée par le couple.

Le 09 janvier 2012, Mme P. prévient son psychiatre de sa grossesse. Le traitement est alors modifié :

Le Tranxène est diminué : 1 gélule de Tranxène<sup>®</sup> 5 mg le matin et le soir pendant une semaine puis 1 gélule le soir pendant une semaine. Cette diminution pendant 2 semaines permettra l'arrêt du Tranxène<sup>®</sup>.

Le traitement antipsychotique est immédiatement arrêté. Le psychiatre prévient Mme P. et son ami du risque de décompensation possible suite à l'arrêt du traitement antipsychotique.

Au mois de mai, soit à 21 SA, l'état de Mme P. se dégrade. Mme P. est hospitalisée pour décompensation psychotique. Le traitement par Risperdal<sup>®</sup> Constat 37,5 mg est alors réinstauré, après l'avoir informée de l'absence d'effet tératogène reconnu. Pendant ce mois de mai, le couple se sépare. Mme P. quitte le domicile conjugal et retourne vivre chez sa mère. La situation devient difficile pour le père de l'enfant qui se voit exclu de la grossesse de Mme P. par la mère de celle-ci.

La mère de Mme P. a eu 5 enfants et tous sont placés à l'ASE.

L'équipe médicale de la maternité considère que Mme P. ne peut pas prendre en charge son enfant et lance donc une note d'information préoccupante. Il est prévu qu'à la naissance, l'enfant de Mme P. soit hospitalisé pendant 10 jours en suite de couche, pour une observation de la relation mère-enfant, des réactions du nouveau-né et de l'état de santé psychiatrique de la mère.

Stessie est née le 20 septembre 2012 à 41 SA. L'accouchement, s'est bien passé et Stessie ne présente pas de malformation apparente et s'adapte bien à la vie extra-utérine. L'hospitalisation en unité mère-enfant n'est pas possible pour des raisons logistiques. L'observation des interactions précoces entre la mère et son enfant ainsi que le soutien pour les gestes de puériculture seront réalisés par l'équipe de l'unité dans laquelle est hospitalisée la dyade. Les premières interactions mère-enfant sont correctes, Mme P. répond correctement aux besoins primaires de son enfant. Mr G. est présent tous les jours et réalise une prise en charge de son enfant de façon adaptée.

Il est décidé d'un commun accord avec Mme P. et son conjoint, qu'elle partira avec Stessie au HOME à Nantes 3 jours par semaine. Le reste du temps le personnel du centre maternel et de la PMI se rendront à domicile 1 jour par semaine.

## ***2.4.Cas clinique n°4***

Mme G. est née en avril 1987. Elle est suivie depuis 2008 en Sarthe pour schizophrénie. Le suivi par le CESAME a commencé en juillet 2010. Mme G. est en couple depuis 2 ans avec un homme étranger sans papier pour le moment. Elle touche l'AAH.

Mme G. est tombée enceinte en novembre 2009, malgré la prise d'un contraceptif oral. Cette grossesse n'était pas vraiment désirée.

Le traitement de Mme G. avant sa grossesse était de l'Abilify® pour un meilleur effet sur les symptômes négatifs et une prise de poids trop importante sous Risperdal®.

Abilify® 10mg	1	0	0	0
---------------	---	---	---	---

Pendant sa grossesse, Mme G. et son psychiatre décident ensemble de maintenir le traitement par Abilify® afin de ne pas prendre le risque d'une décompensation. Cette décision est associée à un suivi de pharmacovigilance et un suivi clinique adapté.

Mme G. a accouché en août 2010, d'une petite fille Coralie au CHU d'Angers. La dyade est restée 10 jours en unité kangourou. Lors de cette hospitalisation, Mme G. montre des épisodes de labilité émotionnelle et thymique, canalisés par une prise en charge par la psychologue et l'assistante sociale de la maternité. Cette hospitalisation en unité kangourou a permis à Mme G. d'apprendre tous les gestes de puériculture. Mme G. a décidé de ne pas allaiter. A la fin de l'hospitalisation, Mme G. est autorisée à rentrer chez elle avec Coralie du fait d'un soutien important du conjoint.

Dès le retour à domicile, un conflit familial éclate et le conjoint quitte le domicile conjugal. Cette séparation sera de courte durée. Quelques jours après le retour à domicile, Mme G. vient à sa consultation avec son psychiatre. Il existe une labilité des émotions, des

propos légèrement contradictoires et discordants avec une rationalisation pathologique des problèmes. L'état de santé de Mme G. semble stable, il n'y a pas de propos délirants repérables, pas d'idées noires, pas de symptômes dépressifs. Les émotions concernant sa fille sont adaptées, elle semble attentive à ses besoins et capable de les percevoir. Le soutien familial est important.

Suite à cette consultation le traitement est légèrement modifié :

Abilify® 10mg	1	0	0	0
Xanax® 0.5 mg	½	½	½	0

Un étayage professionnel est mis en place malgré les réticences de Mme G. à voir des professionnels chez elle. Mme G. et Coralie sont alors prises en charge par la PMI avec une prise en charge en CMP/CATTP.

Mme G. se fait poser un implant en post-partum. Il est ensuite retiré car Mme G. est gênée par son aménorrhée. Elle souhaite donc reprendre la « pilule ».

En 2011 : Coralie a 1 an, elle semble en bonne santé, jase et sourit. Aucun problème n'est constaté par la puéricultrice dans l'évolution de Coralie. Mme G. est séparée de son ami suite à des violences conjugales. Le père de Coralie vient la voir le week-end. L'état de santé de Mme G. est stable avec le traitement.

En 2012, Mme G découvre sa grossesse à 3 mois et demi, mais elle l'accepte bien. Cette nouvelle grossesse a également eu lieu sous contraceptif oral (Trinordiol®). Le début de la grossesse est estimé au mois de mars 2012. Mme G n'a pas donné de renseignement sur le père de son second enfant.

Le traitement de Mme G est le même que lors de la première grossesse, avec un dosage légèrement augmenté.

Abilify® 15mg	1	0	0	0
---------------	---	---	---	---

La grossesse ayant été découverte tardivement, l'équipe de la maternité s'est renseignée auprès de CRPV sur les risques de la prise d'Abilify® pendant la grossesse. Il existe, chez le rat, une augmentation du risque de hernies diaphragmatiques, une diminution du poids de naissance et des problèmes d'ossification du squelette. Mme G. sera donc suivie et les échographies seront orientées vers le diaphragme pour repérer rapidement une hernie diaphragmatique. L'équipe du CRPV conseille donc si possible un changement de traitement pour un autre traitement (Haldol®, Largactil®, Zyprexa®) et de diminuer ou arrêter le traitement avant l'accouchement si l'état psychique de la patiente le permet. Mme G. ayant déjà eu un premier enfant sans problème particulier avec son traitement par Abilify®, son psychiatre a donc préféré maintenir à nouveau son traitement pendant la grossesse.

Mme G. est également une grosse fumeuse (plus de 10 cigarettes/jour). Pendant la grossesse, un diabète gestationnel est diagnostiqué mais Mme G. refuse de le prendre en charge. Au cours de la grossesse, Mme G. n'a pas honoré une partie de ces rendez-vous ce qui a rendu le suivi plus compliqué.

Nina est né en novembre 2012, à 37 SA. Elle pèse 3,230 Kg. Mme G. a été hospitalisée une huitaine de jours en unité mère-enfant afin de surveiller un éventuel syndrome de sevrage ainsi que les interactions précoces mère-enfant. Lors de sa sortie, Mme G accepte un accompagnement à domicile par une puéricultrice.

Aux dernières nouvelles, Mme G et ses deux filles se portent bien.

## ***2.5.Cas clinique n°5***

Mme C., née en 1973, est diagnostiquée schizophrène. Elle a des antécédents de fragilité psychologique, de rupture familiale d'agression sexuelle (à 26 ans) et d'autolyse en 1994. Elle a également subi deux IVG en 1994 et 2000. Elle a un emploi à la CDAPH, sa situation est stable. Elle vit en couple avec Mr M. depuis plus de 8 ans. Elle est suivie depuis quelques années au CESAME. Mme C. fume plus de dix cigarettes par jour.

Mme C. est suivie depuis l'âge de 20 ans au CESAME. Son traitement avant la grossesse est :

Alprazolam <sup>®</sup> 0,5mg	½	0	1	0
Atarax <sup>®</sup>	0	0	0	1,5
Haldol <sup>®</sup> 0,5mg	½	0	1	0
Cymbalta <sup>®</sup>	0	0	1	0
Stilnox <sup>®</sup>	0	0	0	½
Tercian <sup>®</sup> 25mg	Si besoin			

Au début de la grossesse, le traitement est modifié du fait d'un nombre important de molécules ayant des effets anticholinergiques. Ils peuvent entraîner chez le nouveau-né une tachycardie, un retard d'émission du méconium, un ralentissement du transit.

Alprazolam <sup>®</sup> 0,5mg	½	0	1	0
Donormyl <sup>®</sup>	0	0	0	1,5
Haldol <sup>®</sup> 0,5mg	½	0	1	0
Anafranil <sup>®</sup> 75mg	0	0	1	0
Stilnox <sup>®</sup>	0	0	0	½
Tercian <sup>®</sup> 25mg	Si besoin			

L'arrêt du Tercian<sup>®</sup> est envisagé si cela est possible. La dose des autres médicaments sera diminuée pour atteindre la dose minimale efficace. Afin de limiter le syndrome de sevrage possible à la naissance, le traitement hypnotique devra être allégé progressivement avant la naissance.

La grossesse est désirée par le couple. En début de grossesse, Mme C. laisse planer le doute sur la paternité de cet enfant car elle a eu une liaison extraconjugale. Cette information

est difficilement vécue par le couple, et la grossesse se déroule sous une incertitude du couple à assumer pleinement cet enfant. Au cours de la grossesse, deux IVG ont été programmées, mais Mme C. ne s'est pas présentée à ces rendez-vous. Le couple a également fait une demande d'interruption Médicale de Grossesse (IMG) au cours du second trimestre de grossesse. Cette demande a été refusée par l'équipe médicale car Mme C. montre un réel désir de grossesse et son état psychiatrique ne s'est pas dégradé.

La suite de la grossesse se déroule normalement, sur le plan de la grossesse et sur le plan psychologique. Mme C. est épanouie, psychiquement équilibrée, bien investie dans sa grossesse mais a des difficultés à se projeter au-delà de la naissance.

Rafael est né par voie basse, sous analgésie péridurale, en mars 2013 à 41 SA + 6 jours. Il pèse 2,725 Kg pour 47cm.

L'hospitalisation en unité mère-enfant est programmée avant la naissance, afin d'aider Mme C. à s'approprier les gestes et à créer un lien avec son enfant. Lors de cette hospitalisation, aucun syndrome de sevrage n'est constaté mais une légère hyperexcitabilité à J2-J3. Le dépistage auditif de Rafael est normal.

Au cours de cette hospitalisation, Mme C. rencontre régulièrement la psychologue du service ainsi que son psychiatre. Aucun problème psychiatrique n'est détecté au cours de l'hospitalisation mais il y a une persistance d'un sommeil délicat. Mme C. porte une attention particulière à la prise de biberon de son fils, les interactions précoces mère-enfant sont bonnes notamment pendant le bain. Mme C. souhaite avoir son enfant auprès d'elle. Elle est très volontaire et souhaite arrêter de fumer pour le bien de son enfant. Ces bonnes interactions permettent à l'équipe médicale d'envisager un retour à domicile.

Le retour à domicile a lieu début avril 2013 avec une prescription de Cerazette<sup>®</sup>. La pose d'un stérilet est prévue huit semaines plus tard. Ce retour à domicile est accompagné d'un suivi régulier par la PMI et le médecin traitant.

## 2.6. Cas clinique n°6

Mme L. née en 1987 est schizophrène, diagnostiquée en 2011 pour délires persécutifs par intuition et interprétation avec anxiété intense. Elle est en couple avec Mr G., également schizophrène, traité par Haldol décanoas. Mme L. est en AAH sous curatelle. Elle a déjà subi 3 IVG dont la dernière en septembre 2012. Mme L. a arrêté sa scolarité en CAP et a vécu 2 ans en foyer suite à des conflits avec ses parents.

Son traitement avant la grossesse est :

Abilify® 15mg	1	0	0	0
Seroplex® 10mg	1	0	0	0
Havlane	0	0	0	1
Alprazolam	Si besoin			

Cette grossesse est désirée par le couple. Mme L. a un suivi régulier mais avoue se reposer entièrement sur Mr G. pour lui rappeler ces rendez-vous. Lors de sa dernière IVG, les relations du couple étaient conflictuelles, la grossesse ne lui semblait pas souhaitable à ce moment-là.

Traitement pendant la grossesse :

Zyprexa® 15mg	1	0	1	0
Sertraline® 50mg	1	0	0	0

Au cours de la grossesse, une hépatite C est découverte chez le couple. Mme L. a des difficultés à accepter cette nouvelle pathologie et à se mobiliser pour une prise en charge. Mme L. guérit spontanément de son hépatite. La contamination ayant vraisemblablement eu lieu juste avant ou en début de grossesse, il conviendra donc de vacciner l'enfant à la naissance et de le protéger aussi par une injection de  $\gamma$ globuline anti-Hbs. Il faudra également tester l'enfant vers l'âge de 1an. L'allaitement est possible après sérovaccination de Mme L.

Mme L. a également débuté un sevrage tabagique en début de grossesse mais il n'a pas duré. En effet, Mme L. a la sensation de faire des efforts pour rien et ne se sent pas soutenue par son conjoint. Elle consomme occasionnellement du cannabis.

Pendant la grossesse, le psychiatre ainsi que l'assistante sociale du CESAME ont rédigé une information préoccupante au vu des difficultés de Mme L. à prendre soin d'elle et de leur inquiétude pour l'enfant à naître. Le couple est inquiet quant à un éventuel placement de cet enfant. Mme L. avoue se sentir en grande difficulté pour la prise en charge de la grossesse et se questionne quant à ses capacités à s'occuper correctement de son enfant. Son discours est ambivalent, elle évoque d'elle-même la possibilité d'un placement tout en souhaitant fortement s'occuper de son enfant. Il apparaît rapidement aux professionnels que l'enfant à naître est en danger et qu'il ne peut en aucun cas être en permanence avec ses parents. L'équipe de l'UMPSP a également signalé cette situation qui leur apparaît comme particulièrement préoccupante.

Elle a accouché le 3 septembre 2013 d'un garçon, Mylan, né à 38 SA + 5 jours. La dyade est hospitalisée en unité mère-enfant dans le but d'observer les interactions précoces mère-bébé, soutenir les gestes de puériculture et évaluer les possibilités du couple à s'occuper de leur enfant.

Après l'accouchement son traitement est de nouveau modifié :

Zyprexa® 5mg	1	0	1	0
Sertraline® 50mg	1	0	0	0
Parkinane® 5mg	1			
Tercian® 25mg	½		½	

Mme L. a une attitude fluctuante, tantôt fermé, tantôt ouverte avec des troubles de la mémoire immédiate par exemple pour les horaires des biberons. Elle semble se saisir de tous les conseils qui lui sont prodigués, elle a une réelle évolution dans la prise en charge de Mylan.

Le couple est attentif aux interactions mère-bébé même si le langage de Mme L. reste encore pauvre. Ils sont capables de prendre de bonne initiative (calmer Mylan par exemple) mais sont conscients qu'ils ont besoin d'aide notamment la nuit. En effet Mme L. ne se réveille pas aux pleurs de Mylan. Elle se dévalorise beaucoup par rapport à son conjoint. Mr G. reste l'organisateur du couple. Mylan regarde beaucoup son papa, moins sa maman.

L'équipe fait une déclaration d'enfant en danger, les parents ne pouvant être en permanence seuls avec leur enfant. Elle envisage donc un passage de la dyade au centre maternel, cependant il n'y a pas de place pour Mme L. et Mylan pour le moment. Le couple est conscient que Mylan ne peut leur être confié à domicile dans un premier temps, mais il demande, en cas de placement provisoire de Mylan, de pouvoir s'en occuper quotidiennement afin de faire perdurer le lien mis en place avec Mylan. L'enfant est donc placé provisoirement en pouponnière au VSE en attendant un placement en centre maternel afin que le lien ne soit pas rompu. Par la suite un placement au centre maternel avec un relais par une assistante familiale la nuit et le week-end sera envisagé.

La sortie est un moment éprouvant pour Mme L., elle semble moins bien, plus envahie presque persécutée.

## ***2.7.Cas clinique n°7***

Mme F. née en 1977, est suivie pour schizophrénie en Mayenne depuis 2001.

La grossesse de Mme F. est découverte tardivement, à 18 SA, suite à des vomissements importants. Le début de grossesse est estimé à septembre 2011. Les futurs parents sont heureux de la nouvelle, mais sont inquiets du traitement pris pendant le début de la grossesse.

Pendant la grossesse, une sténose pulmonaire et aortique ainsi qu'un pied varus équin est découvert chez le fœtus. Une hospitalisation en unité mère-enfant est prévue à l'accouchement, afin d'observer les interactions précoces mère-bébé et de soutenir Mme F. dans tous les gestes de puériculture.

En début de grossesse, le traitement est :

Risperdal <sup>®</sup>	6ml	0	6ml	0
Largactil <sup>®</sup> 25mg	1	0	1	0
Lepticur <sup>®</sup> 10mg	1		1	0
Loxapac <sup>®</sup> 25mg	1	1	1	0
Loxapac <sup>®</sup> 100mg	0	0	0	1
Floxyfral <sup>®</sup>	1	0	1	0
Lamictal <sup>®</sup> 100mg	1	0	1	0

A la découverte de la grossesse, le traitement est diminué au maximum :

Risperdal <sup>®</sup>	6ml	0	6ml	0
Largactil <sup>®</sup> 25mg	Arrêté au 8 <sup>ème</sup> mois de grossesse			
Lepticur <sup>®</sup> 10mg	½		0	0
Loxapac <sup>®</sup> 25mg	1	1	1	0
Loxapac <sup>®</sup> 100mg	0	0	0	1
Floxyfral <sup>®</sup>	1	0	1	0
Lamictal <sup>®</sup> 100mg	1	0	1	0

Pendant toute la durée de la grossesse, Mme F. est suivie très régulièrement par son psychiatre et le traitement est modifié au fur et à mesure de l'évolution psychiatrique de Mme F.

Suite aux malformations constatées sur le fœtus, l'équipe de la maternité a demandé l'avis du CRPV, qui les a informés que les molécules isolées ne semblent pas inquiétantes mais une information de pharmacovigilance a été réalisée.

Mme F. a accouché le 4 juin 2012, à 34 SA + 3 jours, d'une petite Océane 3,590 Kg. Mme F. ne souhaite pas allaiter. Océane subit une valvulopathie pulmonaire. Ce geste permet à Océane d'être asymptomatique sans traitement. Une simple surveillance dans les premières années suffira. Océane se nourrit correctement et n'a pas de dyspnée. Elle est stable sur le plan hémodynamique. Des séances de kinésithérapie sont nécessaires les premiers mois pour son pied.

Son traitement est alors :

Abilify® 15mg	0	0	1	0
Largactil® 25mg	1	0	1	0
Lepticur® 10mg	½			

Lors de son hospitalisation, l'équipe médicale constate un discours adapté de Mme F. envers Océane. Elle pose des questions qui montrent un intérêt autour de sa fille, et est attentive aux conseils qui lui sont donnés. Elle a des gestes doux envers Océane et sa fille est calme dans les bras de sa mère. L'observation montre un lien correct et intéressant. Mme F présente quelques oublis comme prendre la température du bain d'Océane ou la savonner. Ces oublis sont corrigés dès que les professionnels lui font remarquer.

Mr F. est peu présent, il est très pris par son travail et paraît dispersé. Il a cependant su convaincre sa femme de la nécessité d'une prise en charge par la PMI. Il est très attentif à l'état psychiatrique de sa femme.

Les grands-parents paternels et maternels sont très présents pour le couple. Il est prévu qu'ils soient présents dans les premiers jours du retour à domicile de la petite famille. Océane sera gardée en crèche à la reprise du travail de Mme F.

Depuis l'instauration de l'Abilify, elle est beaucoup moins altérée, délirante, elle est plus calme et plus reposée.

## 2.8.Cas clinique n°8

Mme M, née en 1977, est schizophrène, avec symptômes délirants et persécutions, et est dépressive. Elle perçoit l'AHH.

Pendant la grossesse, un diabète gestationnel est diagnostiqué, elle est traitée par insuline.

Elle a déjà deux enfants :

- Un garçon, né en 2003, 37 SA + 6 jours. Il est né par césarienne pour souffrance fœtale. Il est hospitalisé en néonatalogie pour un syndrome de sevrage.
- Une petite fille née en 2005, par voie basse. Lors de cette grossesse, Mme M. a fait une décompensation psychotique trois semaines avant l'accouchement pour syndrome de persécution.

Avant la grossesse, son traitement était :

Haldol® 5mg	0	0	1	0
Stresam®	1	1	1	0
Anafranil® 25mg	1	0	1	0

Au premier trimestre de grossesse, le traitement est allégé :

Haldol® 5mg	0	0	1	0
-------------	---	---	---	---

Cette troisième grossesse est désirée. Mme M. n'est pas persuadée de l'efficacité de son traitement, elle n'est donc pas vraiment compliant. Elle craint une décompensation à la naissance de son enfant, c'est pourquoi une hospitalisation en unité mère-enfant est envisagée.

Elle accouche le 4 avril 2012, à 38 SA + 1 jour, d'un petit garçon de 3,070 Kg, par voie basse.

Après l'accouchement, le traitement de Mme M. est :

Haldol <sup>®</sup> 5mg	0	0	1	0
-------------------------	---	---	---	---

Mme M. décide d'allaiter son enfant, le traitement est donc diminué :

Haldol <sup>®</sup> 1mg	0	0	4	0
-------------------------	---	---	---	---

Suite à une anxiété croissante, le traitement est modifié et l'allaitement est arrêté :

Haldol <sup>®</sup> 5mg	0	0	1	0
Alprazolam <sup>®</sup> 0,25mg	1	½	1	0

Mme M. est ensuite rentré à domicile avec son petit garçon.

### 3. Discussion

Dans toutes les situations, nous avons pu constater que le traitement prescrit était minimal. Un seul correcteur anticholinergique a été retrouvé mais à posologie très minimale. Les traitements par les benzodiazépines anxiolytiques ont été diminués progressivement. Le traitement principal de ces patientes schizophrènes enceintes reste le suivi psychiatrique et gynéco-obstétrique.

Tous les enfants pour lesquels nous avons du recul vont bien et évoluent correctement.

Dans notre étude rétrospective, nous avons exposé 8 cas de patientes schizophrènes suivies par le CESAME et par l'UMPSP de la maternité du CHU d'Angers.

Le premier cas ne permet pas de comparer la prescription antipsychotique avec les recommandations. Cependant ce cas clinique permet de mettre en évidence les difficultés pour l'équipe médicale de suivre ses patientes qui sont souvent dans une situation sociale difficile, mais également de montrer l'importance du suivi psychiatrique, psychologique et social en plus du suivi gynéco-obstétrique. Ce cas montre aussi l'intérêt du suivi pour l'enfant à naître. En effet, la réalisation d'une note d'information préoccupante ainsi que l'observation du nouveau-né dans ses premiers jours de vie, ont permis de préserver l'enfant en le plaçant rapidement. Cette patiente n'est pas suivie régulièrement, sa pathologie n'est pas stable, c'est pourquoi tous ses enfants sont placés.

Le deuxième cas illustre la nécessité d'une évaluation de la thérapeutique en fonction de la situation personnelle de la patiente. L'arrêt du traitement a entraîné une décompensation psychotique chez la mère. Le traitement de la patiente a donc été modifié lors de sa première grossesse afin d'utiliser un antipsychotique mieux connu pendant la grossesse et limiter le risque de décompensation de la mère. Le Zyprexa est également bien connu pendant la grossesse, il aurait donc pu être continué lors de cette grossesse. Lors de sa seconde grossesse, la situation de la patiente a évolué, sa pathologie est plus stable, le traitement a donc été arrêté

le temps de la grossesse. Cette patiente est bien suivie, elle est stable. Malgré un court séjour en centre maternel lors de sa première grossesse, elle a la garde de ses deux enfants.

Dans le troisième cas, l'arrêt du traitement a entraîné une décompensation psychotique chez la mère. Ce cas illustre la difficulté du choix entre le traitement et l'absence de traitement ainsi que l'importance de l'augmentation du suivi afin de repérer précocement la décompensation. Suite à la décompensation, le traitement initial a été réinstauré. Le Risperdal® Consta n'est pas le meilleur antipsychotique à utiliser pendant la grossesse. Cependant, le psychiatre a probablement voulu utiliser le neuroleptique ayant déjà fait preuve de son efficacité chez cette patiente. Ce cas montre également que ce n'est pas parce qu'une note d'information préoccupante est envoyée pendant la grossesse, que l'enfant sera retiré à ses parents à la naissance. L'observation de la dyade dans les premiers jours de vie de l'enfant, a permis de réaliser qu'il n'était finalement pas en danger mais qu'une aide particulière était nécessaire.

Dans le quatrième cas, le traitement a été maintenu pendant les deux grossesses, pour éviter le risque de décompensation, malgré le peu d'information sur les risques de l'utilisation de l'Abilify® pendant la grossesse. Cette décision a été prise en commun accord entre la patiente et son psychiatre.

Dans le cinquième cas clinique, le traitement de la patiente est important, et est modifié afin de diminuer les effets anticholinergiques. Le traitement AD est modifié afin d'utiliser un AD mieux connu, ici un AD3C. Les hypnotiques sont également modifiés, Atarax® est remplacé par la doxylamine, qui est la molécule hypnotique de référence pendant la grossesse. Le traitement neuroleptique est maintenu puisque l'Haldol® fait partie des molécules de référence.

Dans le sixième cas, le traitement neuroleptique est maintenu pour éviter le risque de décompensation, malgré le peu de donnée sur l'Abilify® pendant la grossesse. Le traitement AD étant un de celui recommandé pendant la grossesse, il est maintenu. Afin de limiter le syndrome de sevrage chez le nouveau-né, le traitement par benzodiazépine est arrêté. Le couple étant trop instable dans la prise en charge de leur enfant, le nouveau-né est placé

provisoirement, avant d'être pris en charge par le centre maternel afin que la famille soit encadrée tous les jours.

Dans le septième cas, le traitement de la patiente est important et n'a pas été très modifié en début de grossesse. Le traitement neuroleptique est diminué au fur et à mesure de la grossesse pour limiter le syndrome de sevrage à la naissance. Le Risperdal® et le Loxapac® sont maintenus tout au long de la grossesse, alors que ce ne sont pas les molécules de première intention. Il aurait été préférable d'utiliser une molécule mieux connue pendant la grossesse c'est-à-dire l'Haldol® ou le Zyprexa® si un neuroleptique atypique est nécessaire. Le traitement neuroleptique est lourd, le nouveau-né devra donc être observé à la naissance pour éviter les effets secondaires. Le Lepticur® n'est pas recommandé pendant la grossesse, il est maintenu à dose faible. Il est important de réévaluer son intérêt pendant la grossesse. Le Floxyfral® n'est pas l'AD recommandé pendant la grossesse, le changement par un autre IRS comme le Soloft® aurait été préférable. La lamotrigine utilisée pour les troubles bipolaires peut être utilisée pendant la grossesse. Un tel traitement nécessite une observation importante du nouveau-né à la naissance.

Dans le huitième cas, le traitement neuroleptique étant celui recommandé, il est maintenu. Le traitement AD est quant à lui arrêté, pour limiter le syndrome de sevrage.

Sur les 8 dossiers étudiés (10 grossesses) :

- 1 grossesse n'a pas été suivie sur le plan psychiatrique,
- 2 grossesses ont eu un suivi rapproché du fait d'une absence de traitement mais l'une des patientes a vu son traitement réinstauré pour cause de décompensation et modifié par un traitement mieux connu,
- 4 grossesses se sont déroulées avec le traitement habituel, dont une grossesse où les traitements associés ont été arrêtés.
- 2 grossesses se sont déroulées avec une modification totale ou partielle du traitement avec des molécules mieux connues.
- 1 grossesse s'est déroulée avec le même traitement mais à posologie minimale efficace.

- 8 enfants sur les 10 nés, sont restés avec leurs parents à domicile avec un soutien professionnel important.
- 1 enfant est placé temporairement en attendant que ses parents soient mesurés de prendre soin de lui seul.
- 1 enfant est retiré à sa mère, avec un droit de visite de sa mère 1 fois par semaine.

On remarque que le traitement neuroleptique n'a été diminué dans aucune situation, ce qui est en accord avec les recommandations. En effet, il est préconisé d'utiliser le neuroleptique à dose thérapeutique efficace. Il est donc inutile de diminuer le traitement. Les traitements associés ont été diminués au maximum.

Ces résultats très hétérogènes confirment la difficulté de prise en charge pour le psychiatre. Ils permettent également de montrer que les femmes schizo-phrènes équilibrées sont capables d'élever leur enfant avec une prise en charge des professionnels.

Cette étude ne peut en aucun cas être prise pour référence. En effet, elle possède de nombreux biais : le nombre très faible de patientes ce qui ne permet pas de faire une conclusion sur des simples cas, et le biais de la maternité du CHU d'Angers qui limite ainsi les cas aux patientes suivies par le CHU et ne s'étend pas aux patientes suivies dans d'autres villes ou dans les cliniques d'Angers et de sa périphérie.

On peut également se demander pourquoi les recherches bibliographiques ne font pas état d'accouchement sous X de femmes schizo-phrènes. Cette alternative permettrait aux enfants d'être adoptables, ce qui n'est pas le cas des enfants placés.

# Conclusion

---

Au cours de ces recherches bibliographiques, nous avons pu mettre en évidence la complexité de la schizophrénie. Les principales manifestations cliniques associent délires, hallucinations, troubles du comportement et appauvrissement affectif. Ces données nous permettent de mieux comprendre les raisons des difficultés de ces femmes dans leur nouveau rôle de mère.

La prise en charge des patientes schizophrènes en période de grossesse est difficile du fait de la faible fréquence des cas et donc d'un défaut relatif dans l'expérience et les habitudes de prescription quotidiennes. La prise en charge de la grossesse chez une patiente schizophrène doit aboutir à une prise en charge multidisciplinaire (obstétricien, sage-femme, PMI, psychiatre d'adulte et d'enfant, infirmier, éducateur, pédiatre, médecins généraliste, services de la protection de l'enfance, professionnel de la justice). La patiente pourra ainsi bénéficier d'un accompagnement régulier utile pour la reconnaissance et l'acceptation de sa grossesse. Cet étayage multidisciplinaire se poursuit également après la naissance, par l'hospitalisation de la dyade dans une unité mère-enfant, afin de mettre en place les mesures sociales permettant à la patiente et son enfant d'apprendre à s'épanouir ensemble mais également de détecter rapidement un danger potentiel pour l'enfant.

Sur le plan de la prise en charge médicamenteuse, le problème de la prescription de neuroleptiques chez la femme enceinte est un sujet préoccupant pour le prescripteur. Il existe peu de données sur l'usage de ces médicaments pendant la grossesse. Ces faibles données viennent des difficultés méthodologiques d'évaluation des neuroleptiques chez la femme enceinte. En effet, lors de la mise sur le marché des médicaments, des études expérimentales chez l'animal sont réalisées afin de déterminer si le médicament est tératogène chez l'animal concerné. Cependant, ces études ne sont pas extrapolables à l'être humain en totalité, et les expérimentations sur des femmes enceintes ne sont évidemment pas éthiques. C'est pourquoi, seuls les cas recensés et analysés peuvent être utilisés mais uniquement comme valeur d'alerte.

Le prescripteur se retrouve donc confronté à un dilemme :

- Risquer une exposition fœtale aux psychotropes sans être sûr de l'absence de toxicité pour le fœtus.
- Risquer une décompensation psychotique de la mère lors d'une fenêtre thérapeutique pouvant être fatale à la mère et à l'enfant.

Malgré les préjugés qui pourraient exister, une femme schizophrène dans la mesure où son traitement est stabilisé, est capable de s'occuper son enfant avec une aide adéquate. 80% des enfants nés dans ces cas cliniques sont restés à domicile avec leurs parents. Il serait intéressant de retrouver ces femmes quelques années après afin de connaître l'évolution de ces enfants.

# Bibliographie

---

- [1] BEN AMAR M. *Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie*. Montréal: Presses de l'Université de Montréal. 2002. 920p. Chap 5, Antipsychotique, pages 723-752.
- [2] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5<sup>e</sup> éd. Washington: American Psychiatric Association. 2013. 947p.
- [3] DERVAUX A, SANA M, BAVOUX F. *Psychoses chroniques, psychoses et grossesse*. L'information psychiatrique. 2005; 81: 149-155.
- [4] LLORCA P-M., CHEREAU-BOUDET I., LACHAUX B., et al. *Les troubles psychotiques*. Issy-les-Moulineaux: Le Quotidien du médecin: Masson. 2005. 149p.
- [5] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *Classification internationale des maladies*. 10<sup>e</sup> éd. Genève: Organisation mondiale de la santé. 1994. 305p.
- [6] INSERM. *Schizophrénie*. [En ligne]. <<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrénie>>. Consulté le 6 février 2012.
- [7] FENDRI C, MECHRI A, KHIARI G, et al. *Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la schizophrénie : revue de la littérature*. Encéphale. 2006; 32(2, Cahier 1): 233–252.
- [8] LLORCA P-M. *La Schizophrénie*. Encyclopédie Orphanet. 2004. [En ligne]. <<https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>>. Consulté le 29 Mars 2013.
- [9] ONU. *Règles pour l'égalisation des chances des handicapés*. [En ligne]. <<http://www.un.org/esa/socdev/enable/dissrfr0.htm>>. Consulté le 14 Janvier 2013.
- [10] LE MONITEUR. *La Schizophrénie*. Le Moniteur des pharmacies: formation. 2005; 2593(cahier II): 5-8.
- [11] LLORCA PM. *Les psychoses*. Paris: John Libbey Eurotext. 2001. 188p.

- [12] DEMILY C., THIBAUT F. *Environmental risk factors and schizophrenia*. Annales Médico Psychologiques. 2008; 166: 606-611.
- [13] SIMONET M., BRAZO P. *Modèle cognitivocomportemental de la schizophrénie*. EMC-Psychiatrie. 2005; 2: 62–80.
- [14] BOTTERO A. *Neuropathologie de la schizophrénie: Un bilan critique*. Neuropsychiatrie : Tendances et Débats. 1999; 7: 19-28.
- [15] GOURION D., GOUREVITCH R., LE PROVOST J-B., et al. *L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie*. Encéphale. 2004; 30(2): 109-118.
- [16] ANDREASEN N., PARADISO S., O'LEARY D. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?. Schizophrenia bulletin. 1998; 24(2): 203-218.
- [17] BONNET-BRILHAULT F., THIBAUT F., PETIT M. *Données biologiques de la schizophrénie*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 2001; 37-285-A (17<sup>e</sup> éd): 11.
- [18] STAHL S-M., MUNTNER N., LEMOINE P. *Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 2<sup>e</sup> éd. Paris: Flammarion médecine-sciences. 2010. 601p.
- [19] SAOUD M., D'AMATO T. *La schizophrénie de l'adulte : des causes aux traitements*. Paris: Masson. 2006. 234p.
- [20] SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE. Antipsychotiques : les points essentiels. [En ligne]. <[http://www.pharmacomedicale.org/Fiche\\_1079.html](http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1079.html)>. Consulté 4 Avril 2012.
- [21] LANDRY Y., GIES J-P. *Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique: cours et exercices corrigés*. 2<sup>e</sup> éd. Paris: Dunod. 2009. 531 p.
- [22] GUELFY J-D, ROUILLON F. *Manuel de psychiatrie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson. 2007. 777p.
- [23] THIBAUT F. *Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie*. Encéphale. 2006; 32: 879-882.

- [24] VILAIN J. *Environmental risk factors for schizophrenia : a review*. Encéphale. 2012; 39: 19-28.
- [25] F THIBAUT. *Données génétiques de la schizophrénie*. Psychiatrie. 2007; 37-285-A-16: 1-11.
- [26] DEMILY C, THIBAUT F. *Vulnérabilité génétique à la schizophrénie*. La lettre du psychiatre. 2005; I(1): 1-9.
- [27] SHANER A., MILER G., MINTZ J. *Schizophrenia as one extreme of a sexually selected fitness indicator*. Schizophrenia Research. 2004; 70: 101-109.
- [28] LEVY-CHAVAGNAT D. *Cannabis et schizophrénie : des liens reconnus*. Actualités Pharmaceutiques. 2010: 30-34.
- [29] OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES. *Observatoire français des drogues et des toxicomanies*. [En ligne]. <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/cdeconso.pdf>>. Consulté le 2 Novembre 2013.
- [30] BAILLY D. *Adolescent Et Schizophrénie*. Encéphale. 2009: 10-19.
- [31] HO B-C. *Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia*. Schizophrenia Research. 2011; 128: 66-75.
- [32] FRANCK N. *Approche neurocognitive des troubles du vécu dans la schizophrénie*. L'évolution psychiatrique. 2010; 75: 409-419.
- [33] BOTTERO A. *Schizophrénies symptomatiques : Le diagnostic différentiel médical des tableaux schizophréniques*. Neuropsychiatrie: Tendances et Débats. 2004; 25: 9-15.
- [34] Everydayhealth. *Schizophrenia and pregnancy*. [En ligne]. <<http://www.everydayhealth.com/health-center/schizophrenia-and-pregnancy-info.aspx>>. Consulté 6 février 2012.
- [35] CNRS. *De l'influence du cycle menstruel sur le cerveau féminin*. [En ligne]. <<http://www2.cnrs.fr/presse/communiqu/1018.htm>>. Consulté le 10 mars 2013.

[36] BERGEMANN N., MUNDT C., PARZER P., et al. *Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics does not prevent relapse in women suffering from schizophrenia: results of a placebo-controlled double-blind study*. Schizophrenia Research. 2005; 74: 125-134.

[37] BAYLE F.-J., BLANC O., DE CHAZERON I., et al. *Prise en charge médicamenteuse de l'anxiété chez le patient souffrant de schizophrénie*. L'Encéphale. 2011; 37(S1): 83-89.

[38] HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE). *Modalités de prise de décision concernant l'indication en urgence d'une hospitalisation sans consentement d'une personne présentant des troubles mentaux*. [En ligne]. <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hospitalisation\\_sans\\_consentement\\_rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hospitalisation_sans_consentement_rap.pdf)>. Consulté le 25 septembre 2013.

[39] MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. *Procédure sur demande d'un tiers ou en cas de péril imminent*. [En ligne]. <[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Tableau\\_exHDT\\_.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Tableau_exHDT_.pdf)>. Consulté le 25 septembre 2013.

[40] MINISTÈRE DE LA JUSTICE. *Tutelle, Curatelle et Sauvegarde*. [En ligne]. <<http://www.vos-droits.justice.gouv.fr/tutelle-curatelle-et-sauvegarde-11960/>>. Consulté le 26 septembre 2013.

[41] SERVICE PUBLIC. *Protection Juridique Des Personnes (tutelle, Curatelle...)*. [En ligne]. <<http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/N155.xhtml>>. Consulté le 24 septembre 2013.

[42] VERDOUX H., GOUMILLOUX R., MONELLO F. *Devenir professionnel de sujets souffrant de schizophrénie dans les deux ans suivant l'obtention du statut adulte handicapé*. Encéphale. 2010; 36: 484-490.

[43] ONU. *Règles pour l'égalisation des chances des handicapés*. [En ligne]. <<http://www.un.org/esa/socdev/enable/dissrfr0.htm>>. Consulté le 14 Janvier 2013.

[44] SERVICE PUBLIC. *Allocation aux adultes handicapés et compléments d'allocation*. [En ligne]. <<http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/N12230.xhtml>>. Consulté le 23 février 2013.

[45] MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI, DE LA FORMATION PROFESSIONNELLE ET DU DIALOGUE SOCIAL. *Commissions des droits et de*

*l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH)*. [En ligne]. <<http://travail-emploi.gouv.fr/etudes-recherches-statistiques-de,76/statistiques,78/travailleurs-handicapes,88/les-mots-des-travailleurs,250/commissions-des-droits-et-de-1,3347.html>>.

Consulté le 1 octobre 2013.

[46] MDPH. *Les conditions d'attribution de l'AAH et du CPR*. [En ligne]. <[http://www.mdph33.fr/les\\_condition\\_d\\_attribution\\_de\\_l\\_aah\\_et\\_du\\_cpr.html](http://www.mdph33.fr/les_condition_d_attribution_de_l_aah_et_du_cpr.html)>. Consulté le 6 octobre 2013.

[47] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. *L'allocation aux adultes handicapés*. [En ligne]. <<http://www.social-sante.gouv.fr/informationspratiques,89/fiches-pratiques,91/prestations-du-handicap,1897/l-allocation-aux-adultes,12300.html>>. Consulté le 5 octobre 2013.

[48] SUTTER-DALLAY A-L., LACAZE I., CHAZAUD C., et al. *Psychotropes, grossesse et adaptation néonatale du nouveau-né .Étude exploratoire (Unité Mère-Enfant, Bordeaux : 2001–2007)*. Annales Médico Psychologiques. 2010; 168(8): 628-631.

[49] BRICHFORD C. *Schizophrenic and Pregnant*. [En ligne]. <<http://www.everydayhealth.com/schizophrenia/schizophrenia-and-pregnancy.aspx>>. Consulté 18 janvier 2012.

[50] GENTILE S. *Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review*. Schizophrenia bulletin. 2010; 36: 518-544.

[51] TARDIEU S., MICALLEF J., BONIERBALE M., et al. *Comportements sexuels chez le patient schizophrène : impact des antipsychotiques*. Encéphale. 2006; 32(5, Cahier I): 697-704.

[52] BEN MAHMOUD S., ZOUARI L., DAMMAK M., et al. *Évaluation de la sexualité d'une série de 61 sujets atteints de psychose chronique*. Sexologie. 2012: 1-6

[53] CAMPS F-D. *Identité sexuelle et schizophrénie : l'impossible intégration du féminin. Étude clinique et projective du fonctionnement psychique de trois femmes atteintes de schizophrénie*. L'évolution psychiatrique. 2011; 76(1): 19-29.

[54] VACHERON M-N., DUCROIX C., CHOUDEY M. *Du désir d'enfant au désir de l'enfant : particularités chez la femme atteinte de trouble psychotique*. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 2008; 56(8): 506-511.

- [55] KAPSAMBELIS V., GOUGOULIS N., WELSH G. *Les sexualités des schizophrènes*. Carnet/Psy. 1999; (43): 27-32.
- [56] BYERLY M-J., NAKONEZNY P-A., FISHER R., et al. *An empirical evaluation of the Arizona sexual experience scale and a simple one-item screening test for assessing antipsychotic-related sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Schizophrenia Research. 2006; 81: 311-316.
- [57] BYERLY M-J., NAKONEZNY P-A., MAGUIRK B., et al. *Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotic in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine*. Schizophrenia Research. 2006; 86: 244-250.
- [58] DALLON C., ABRAHAM G. *Psychose et sexualité*. Revue médicale Suisse. 2009; 5(195): 635-637.
- [59] HOWARD L-M. *Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders*. European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. 2005; 119: 3-10.
- [60] INTERNATIONAL MENTAL HEALTH RESEARCH ORGANIZATION. *Treating schizophrenia during pregnancy*. [En ligne]. <<http://www.schizophrenia.com/sznews/archives/005192.html>>. Consulté le 6 février 2012.
- [61] CAZAS O. *Trente-huitième journée thématique de la SFEF (paris, 31 mai 2007): femmes psychotiques et maternité: quels risques pour l'enfant?*. Gynécologie obstétrique & fertilité. 2007; 35: 1055-1059.
- [62] HOWARD L-M. *Pregnancy in women with psychotic disorders*. Clinical Effectiveness in Nursing. 2006; 9S2: e201-e211.
- [63] LANCELIN F., POIRIER-BEGUE E., MESTRE B. et al. *Prolactinémie et médicaments psychotropes actuels*. Immunoanalyse & Biologie Spécialisée. 2001; 16(4): 260-265.
- [64] HEALY D. *Les médicaments psychiatriques démythifiés*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson. 2009. 336p.

- [65] LEGIFRANCE. *Article L1225-29: Interdiction d'emploi prénatal et postnatal*. [En ligne]. <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&idArticle=LEGIARTI000006900910&dateTexte=&categorieLien=cid>>. Consulté le 11 septembre 2013.
- [66] MATIS R. *Mémento de la sage-femme*. 2<sup>ème</sup> éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson. 2011. 264p.
- [67] GOERKE K. *Atlas de poche d'obstétrique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion. 2004. 310p.
- [68] PONS JC., PERROUSE-MENTHONNEX K. *Soigner la femme enceinte*. Paris: Masson. 2005. 205p.
- [69] HAS (Haute Autorité de Santé). *Grossesses à risque: orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement (2009)*. [En ligne]. <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses\\_a\\_risque\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses_a_risque_-_recommandations.pdf)>. Consulté le 8 août 2013.
- [70] DUMAT M., WINTER E., CABROL D. *Éléments de réflexion sur la prescription de neuroleptiques pendant la grossesse*. La revue Sage-femme. 2005; 4(5): 195-202.
- [71] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. Plan "périnatalité" 2005-2007: humanité, proximité, sécurité, qualité. 2007. [En ligne]. <[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_perinatalite\\_2005-2007.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_perinatalite_2005-2007.pdf)>. Consulté le 27 août 2013.
- [72] DURAND D. *Maternité chez les femmes en situation de précarité*. La revue Sage-femme. 2005; 4: 14-23.
- [73] MOKRANI M., DUCROIX C., VACHERON M-N. *Travail psychique durant la grossesse, étude au travers d'un cas de psychose du post-partum*. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 2012; 60: 131-137.
- [74] PUECH F. *L'organisation autour de la grossesse et de la naissance*. Actualité et dossier de santé public. 2007; 61/62: 35-57.

- [75] GROUPE D'ETUDE EN NÉONATOLOGIE LANGUEDOC-ROUSSILLON. *Plans Périnatals*. [En ligne]. <<http://www.perinat-france.org/portail-professionnel/plansrapports/plans-perinatals/plan-perinatal-223-407.html>>. Consulté le 26 septembre 2013.
- [76] LEJEUNE C. *Précarité et prématurité*. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2008; 21: 344-348.
- [77] BAUMLER M., KOJAYAN R., TOUBIN R-M., et al. *Grossesse et troubles psychiatriques: recommandations de bonnes pratiques*. [En ligne] <[http://www.perinat-france.org/upload/professionnelle/referentiels/LR/psychopathologie/article\\_grossesse\\_et\\_psychopathologies\\_2007.pdf](http://www.perinat-france.org/upload/professionnelle/referentiels/LR/psychopathologie/article_grossesse_et_psychopathologies_2007.pdf)>. Consulté le 22 août 2013.
- [78] MARTIN T., DAYAN J., DUTORDOIT A. *Les unités d'hospitalisation conjointe mère-bébé en psychiatrie, état des lieux en France*. Annales Médico Psychologiques. 2003; 161: 504-509.
- [79] MECHRI A., MRAD A., GADDOUR N., et al. *Complication obstétricales dans la schizophrénie: étude comparative en population tunisienne*. Annales Médico-Psychologiques. 2008; 166: 646-652.
- [80] LIN H-C., CHEN I-J., CHEN Y-H., et al. *Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: Does the use of antipsychotics make a difference?*. Schizophrenia Research. 2010; 116: 55-60.
- [81] LEJEUNE C., SIMMAT-DURAND L., AUBISSON S., et al. *Grossesse et substitution. Enquête sur les femmes enceintes substituées à la méthadone ou à la buprénorphine haut dosage et caractéristiques de leurs nouveau-nés*. Paris : Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). 2003. [En ligne] <[www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)>. Consulté le 10 avril 2012
- [82] HOHLFELD P., MARTY F. *Le livre de l'interne, obstétrique*. 4<sup>ème</sup> éd. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier. 2011. 462 p.
- [83] NEZELOF S., MATHIOLY L. *L'hospitalisation conjointe mère-bébé : un outil dans le dispositif de soins pour des mères souffrant de troubles psychiques*. Enfances & Psy. 2007; 37: 81-89.

- [84] MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. *Définition de l'information préoccupante et éléments de guidance*. [En ligne]. <<http://www.social-sante.gouv.fr/espaces,770/famille,774/dossiers,725/protection-de-l-enfant-et-de-l,1112/information-preoccupante-et,2310/definition-de-l-information,14666.html>>. Consulté le 22 septembre 2013.
- [85] CONSEIL GENERAL DU MAINE ET LOIRE. *Charte pour la protection de l'enfance en danger*. [En ligne]. <[http://www.cg49.fr/fileadmin/user\\_upload/internet/actions/solidarites/enfance\\_famille/charte\\_signalement.pdf](http://www.cg49.fr/fileadmin/user_upload/internet/actions/solidarites/enfance_famille/charte_signalement.pdf)>. Consulté le 27 septembre 2013.
- [86] RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. *Chapitre VI : Protection des mineurs en danger et recueil des informations préoccupantes*. Code de l'Action Sociale et Des Familles. 2007.
- [87] SERVICE PUBLIC. *Placement volontaire d'un enfant par les parents*. [En ligne]. <<http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/F959.xhtml>>. Consulté le 27 septembre 2013.
- [88] LE MONITEUR. *Antipsychotiques, 14 cas pratiques*. Le Moniteur des Pharmacies: formation. 2008. 15p.
- [89] FRANCK N., THIBAUT F. *Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques*. EMC-Psychiatrie. 2005; 2(4): 282-299.
- [90] FAKRA E., KALADJIAN A., ADIDA M., et al. *Schizophrénie, psychotropes et cognition*. L'Encéphale. 2011; 2: 137-142.
- [91] CHAGNON C. *La dopamine*. [En ligne]. <[http://cyrille.chagnon.free.fr/NeuroSciences/PagesCours/mo\\_Neuro\\_Dopamine.htm](http://cyrille.chagnon.free.fr/NeuroSciences/PagesCours/mo_Neuro_Dopamine.htm)>. Consulté le 5 mars 2012.
- [92] COLLÈGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE. *La pharmacologie médicale en ligne*. [En ligne]. <<http://www.pharmacomedicale.org/site/template/FicheComplete.aspx?id=1078&fi=0>>. Consulté le 4 avril 2012.
- [93] RAIGNOUX C., DUSOUCHET T., BRET P., et al. *La rispéridone injectable à libération prolongée : enquête d'utilisation dans trois établissements d'aquitaine*. L'Encéphale. 2007; 33(6): 973-981.
- [94] JONVILLE A-P., VIAL T. *Médicaments et grossesse: prescrire et évaluer le risque*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson. 2012. 296p.

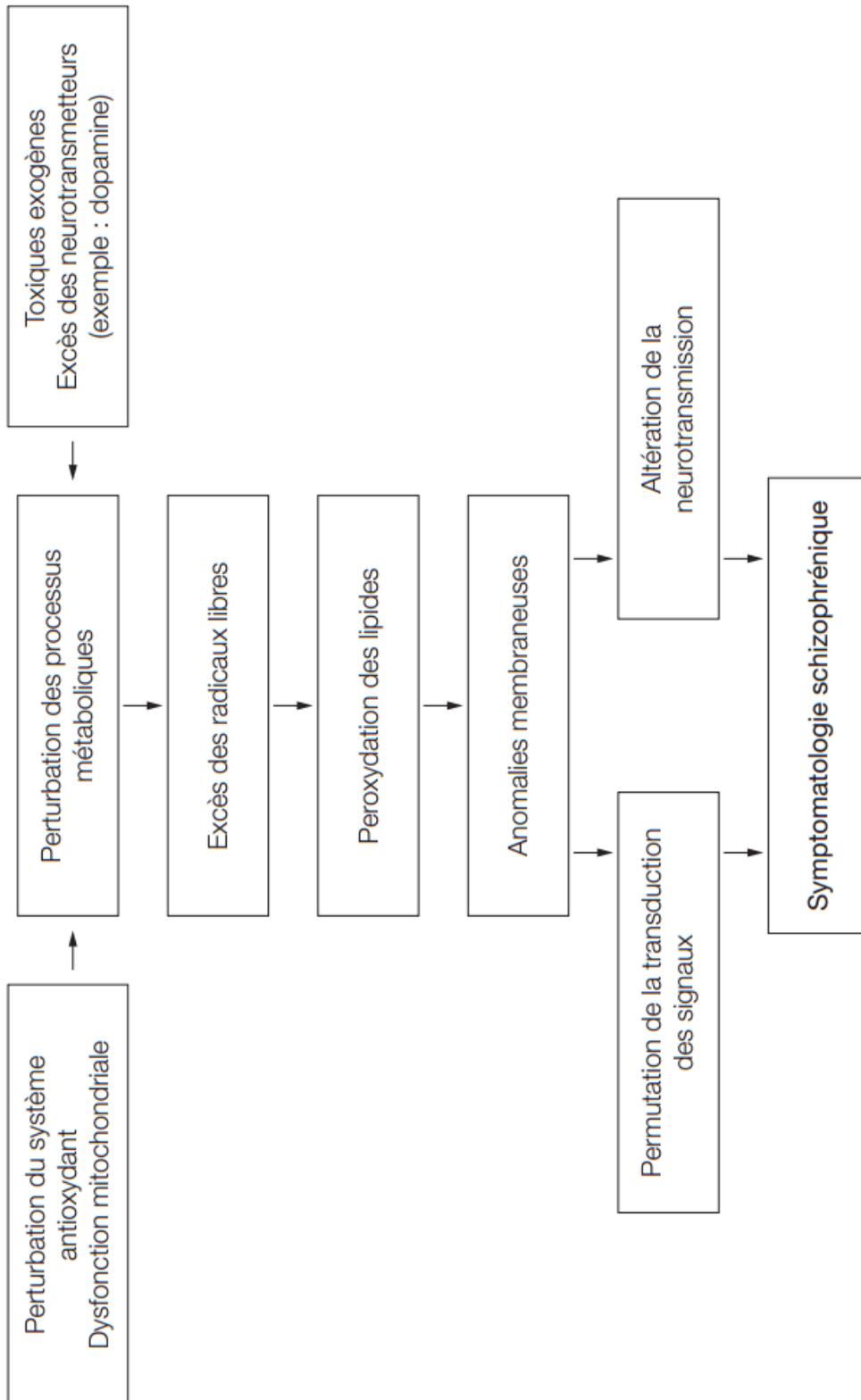
- [95] TANDON R., NASRALLAH H-A., KESHAVAN M. *Schizophrenia, "just the facts"5. Treatment and prevention past, present, and future*. Schizophrenia research. 2010; 122: 1-23.
- [96] PILLON F., CHAMBIN O. *La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique*. Actualité pharmaceutiques. 2008; 470: 23-27.
- [97] MASSOL J, MARTIN P, BRION N, et al. *Prescription des psychotropes*. Paris: Maloine. 2005. 384p.
- [98] AUXEMERY Y. *Dyskinésies tardives secondaires aux neuroleptiques et antipsychotiques : quelles perspectives thérapeutiques ?*. Annales Médico Psychologiques. 2011; 169(8): 528–535.
- [99] SCHEEN A-J., VAN WINKEL R., DE HERT M-A. *Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques*. Médecine des maladies métaboliques. 2008; 2(6): 593-599.
- [100] BENJELLOUN G., JEHEL L., ABGRALL G., et al. *Syndrome catatonique et syndrome malin des neuroleptiques*. L'Encéphale. 2005; 31: 705-709.
- [101] PALZZOLO J. *Observance médicamenteuse et rechutes dans la schizophrénie : des neuroleptiques classiques aux APAP*. Annales médico-psychologiques. 2009; 167(4): 308-317.
- [102] LIMOSIN F. *Données actuelles et modalités d'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie*. L'Encéphale. 2008; 34: 82-92.
- [103] KULKARNI J., DE CASTELLA A., HEADEY B., et al. *Estrogens and men with schizophrenia: is there a case for adjunctive therapy?*. Schizophrenia Research. 2011; 125: 278-283.
- [104] GOERKE K. *Atlas de poche d'obstétrique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion. 2004. 305p.
- [105] INPES (Institut national and de prévention et d'éducation pour la santé). *La prise de médicaments pendant la grossesse*. [En ligne]. <<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1310-3h.pdf>>. Consulté 20 mai 2013.

- [106] DOLISI G. *La gestation ou grossesse*. [En ligne]. <[http://georges.dolisi.free.fr/Transmission\\_vie/8\\_gestation.htm](http://georges.dolisi.free.fr/Transmission_vie/8_gestation.htm)>. Consulté le 9 février 2013.
- [107] VIDAL. *Vidal 2011 le dictionnaire*. 87<sup>e</sup> éd. Issy-les-Moulineaux: Vidal. 2011. 2594p.
- [108] CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. *Quels neuroleptiques/ antipsychotiques utiliser en cours de grossesse*. [En ligne]. <[http://www.lecrat.org/article/Search.php3?id\\_groupe=15](http://www.lecrat.org/article/Search.php3?id_groupe=15)>. Consulté 25 mars 2012.
- [109] ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *Livret Médicaments et grossesse : Psychiatrie*. 2007.
- [110] CNHIM. *Thériaque*. [En ligne]. <[http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php)>. Consulté le 5 février 2012.
- [111] HALE WRIGHT T. *Medications and Mothers' Milk*. 15<sup>e</sup> éd. Amarillo. Tex: Hale Pub. 2012. 1332p.
- [112] GRESSIER F., CORRUBLE E. *Psychotropes et Grossesse*. La revue du praticien médecine générale. 2011; Tome 25: 500-502.
- [113] BRIGGS G., FREEMAN R-K., YAFFE S-J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 9<sup>e</sup> éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011. 1728p
- [114] IGBAL MM., ANEJA A., RAHMAN A., et al. *The potential risks of commonly prescribed antipsychotics : during pregnancy and lactation*. psychiatry MMC. 2005; 2: 36-44.
- [115] DRUGS INFORMATION. *Chlorpromazine pregnancy and breastfeeding warnings*. [En ligne]. <<http://www.drugs.com/pregnancy/chlorpromazine.html>>. Consulté le 12 mai 2013.
- [116] SANOFI. *Product information: solian<sup>®</sup>*. [En ligne]. <[http://www.sanofi.com.au/products/aus\\_pi\\_solian.pdf](http://www.sanofi.com.au/products/aus_pi_solian.pdf)>. Consulté le 13 octobre 2013.
- [117] YOGEV Y., BEN-HAROUSH A., KAPLAN B. *Maternal clozapine treatment and decreased fetal heart rate variability*. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2002; 79: 259-260.

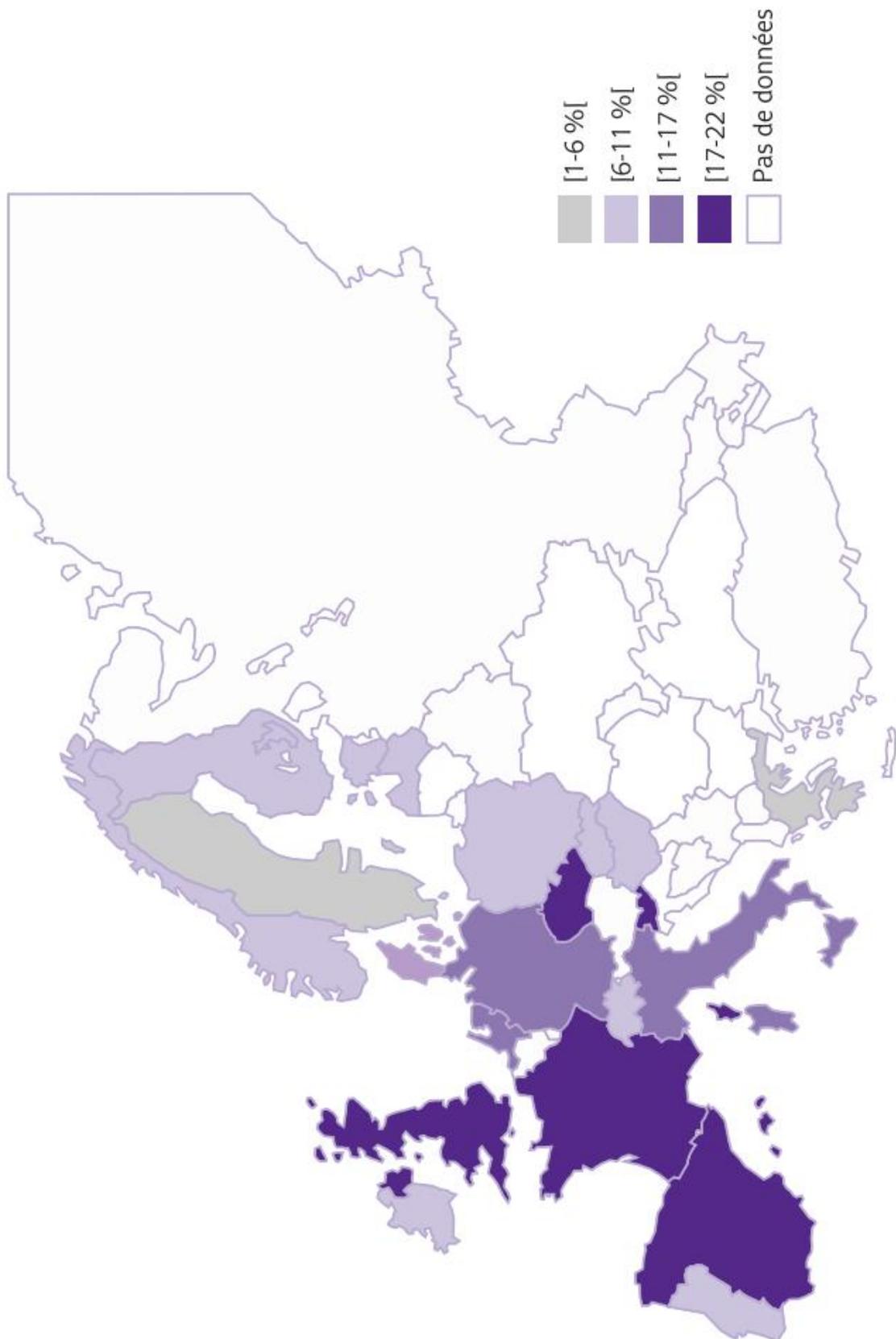
- [118] LILLY. *Highlights of prescribing information*. [En ligne]. <<http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>>. Consulté le 25 janvier 2013.
- [119] PFIZER. *Monographie de produit : Zeldox*. [En ligne]. <[http://www.pfizer.ca/fr/our\\_products/products/monograph/156](http://www.pfizer.ca/fr/our_products/products/monograph/156)>. Consulté le 3 octobre 2013.
- [120] ASTRAZENECA. *Seroquel*. [En ligne]. <<http://www1.astrazeneca-us.com/pi/seroquel.pdf>>. Consulté le 13 octobre 2013.
- [121] ASSOCIATION MIEUX PRESCRIRE. *Palipéridone Injectable à Libération Prolongée (Xeplion<sup>o</sup>)*. 2012; 344: 411.
- [122] PELLERIN P., ELEFANT E. *Un rôle difficile pour le pharmacien d'officine, le conseil en matière de médicament et grossesse*. *Annales pharmaceutiques françaises*. 2004; 62: 253-259.
- [123] GILLARD P, BOUDIER S, NARDIN-GODET K, et al. *UMPSP : Unité Médico-Psycho-Sociale en Périnatalité*. [En ligne]. <[http://www.med.univ-angers.fr/fr/formation-1/fmc/diu/gynecologie-obstetrique/\\_attachments/12%20%C3%A8me%20jour%20C3%A9e%20congr%C3%A8s%20gynecologie-obst%C3%A9trique/Session%20%20flash-info/UMPSP%20\(unite%20medico-%20psycho-%20sociale%20en%20perinatalite%20MG.pdf?download=true](http://www.med.univ-angers.fr/fr/formation-1/fmc/diu/gynecologie-obstetrique/_attachments/12%20%C3%A8me%20jour%20C3%A9e%20congr%C3%A8s%20gynecologie-obst%C3%A9trique/Session%20%20flash-info/UMPSP%20(unite%20medico-%20psycho-%20sociale%20en%20perinatalite%20MG.pdf?download=true)>. Consulté le 7 juin 2012.

# Annexes

## *Annexe 1 : interactions entre production des radicaux libres et anomalies membranaires dans la schizophrénie [7]*



*Annexe 2 : Taux d'usage de cannabis entre 2000 et 2005 parmi les jeunes adultes (15-34 ans) selon les pays européens [29]*



### ***Annexe 3 : critères diagnostiques de la schizophrénie du DSM-V [2]***

**A- Symptômes caractéristiques** : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps, pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

- Idée délirante, hallucination
- Discours désorganisé (coq-à-l'âne fréquent ou incohérence)
- Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
- Symptôme négatifs, par exemple, émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté

NB : un seul symptôme du Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

**B- Dysfonctionnement social/des activités** : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire ou dans d'autres activités auquel on aurait pu attendre).

**C- Durée** : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au Critère A (c'est-à-dire, symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs

ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le Critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyance bizarre, perceptions inhabituelles).

**D- Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur :** Un trouble schizo-affectif et un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives ou résiduelles.

**E- Exclusion d'une affection médicale générale/due à une substance :** La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire, une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

**F- Relation avec un Trouble envahissant du développement :** En cas d'antécédent de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

**Classification de l'évolution longitudinale** (ne peut s'appliquer que si au moins une année s'est écoulée depuis la survenue initiale des symptômes de la phase active) :

- *Épisodique avec symptômes résiduels entre les épisodes* (les épisodes sont définis par la réémergence de symptômes psychotiques manifestes) ; spécifier également si nécessaire : avec symptômes négatifs au premier plan.
- *Épisodique sans symptômes résiduels entre les épisodes* (des symptômes psychotiques manifestes sont présents tout au long de la période d'observation) ; spécifier également si nécessaire : avec symptômes négatifs au premier plan.
- *Épisodiques en rémission partielle* ; spécifier également si nécessaire : avec symptômes négatifs au premier plan.
- *Épisodique unique en rémission complète*
- *Modalité autre ou non spécifiée.*

## ***Annexe 4 : critères diagnostiques de la schizophrénie du CIM 10 [5]***

### **Présence manifeste de :**

**Soit** *Au moins un symptôme (et habituellement de deux ou de plusieurs si leur présence est moins évidente) de l'un des groupes (a) et (b)*

- (a) écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée
- (b) idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, action ou sensations spécifiques, ou perception délirante
- (c) hallucinations auditives pendant lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui, ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps
- (d) autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant par exemple l'identité religieuse ou politique, ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres).

**Soit** *de symptômes d'au moins deux des groupes (e) à (h), persistant la plupart du temps pendant un épisode d'au moins un mois :*

- (e) hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine détachées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilés
- (f) interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée, rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologisme
- (g) comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur

- (h) symptômes « négatifs » : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique.

Le critère (i) concerne uniquement le diagnostic de schizophrénie simple et doit être présent pendant au moins un an :

- (i) modification globale, persistance et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

*Annexe 5 : réglementation comparée de  
l'hospitalisation du malade mental*

	<b>HL</b>	<b>SDT</b>	<b>SDRE</b>
<b>Demandeur</b>	Le malade lui-même signature de la demande de soins	Un tiers Signature du formulaire par le tiers	Arrêté provisoire du maire ou du commissaire Arrêté préfectoral
<b>Consentement du malade</b>	Présent	Absent	Absent
<b>Libre choix de l'établissement et du praticien</b>	Total	Total	Non
<b>Certificat médical</b>	Simple certificat	2 certificats médicaux	Un certificat médical
<b>Permissions</b>	Autorisées par le directeur après avis du médecin	Nécessité d'un certificat de situation transmis au préfet	Sur autorisation du préfet
<b>Certificats médicaux obligatoires</b>	Aucun	Certificats de 24h Certificats de quinzaine puis mensuels	Certificats de 24h Certificats de quinzaine puis mensuels
<b>Sortie</b>	Sur avis du médecin Contre avis médical	Sur avis du médecin en l'absence des certificats réglementaires Sur demande du tiers Sur décision du préfet après avis de la commission départementale Sur décision du président du TGI	Par arrêté préfectoral en l'absence des certificats réglementaires Sur décision du préfet après avis de la commission départementale Après expertise de 2 psychiatres Sur décision judiciaire

***Annexe 6 : Comparaison entre la protection de justice,  
la curatelle et la tutelle***

	<b>Sauvegarde de Justice</b>	<b>Curatelle</b>	<b>Tutelle</b>
<b>Critères médicaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facultés mentales et cognitives altérées de manière temporaire</li> <li>• Solution d'attente pour les patients</li> <li>• Urgence</li> <li>• Obligatoire en cas d'hospitalisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facultés mentales et corporelles empêchant l'expression de la volonté ou incapacité à satisfaire les obligations familiales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facultés mentales altérées ou perte de la lucidité permettant la gestion des biens</li> <li>• Facultés corporelles altérées ne permettant pas l'expression de la volonté</li> <li>• Éléments devant être médicalement établis de manière détaillée et précise</li> </ul>
<b>Modalités pratiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déclaration du médecin auprès du procureur de la république, du lieu de traitement</li> <li>• Avec avis conforme d'un médecin spécialiste psychiatre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signalement au juge des tutelles du lieu de domicile, qui va mettre en œuvre la procédure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signalement au juge des tutelles du lieu de domicile, qui va mettre en œuvre la procédure</li> </ul>
<b>Conséquence pour la personne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le majeur conserve ses droits</li> <li>• Réexamen des actes et des engagements antérieurs possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etat d'incapacité partielle</li> <li>• Autonomie pour actes habituels de gestions</li> <li>• Intervention du curateur pour l'emploi de capitaux important (curatelle simple) ou pour tous les actes civils (curatelle renforcée)</li> <li>• Non éligible, peut voter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune personnalité civile</li> <li>• Doit être représenté en permanence par le tuteur désigné par le juge</li> <li>• Non éligible, ne peut voter</li> </ul>
<b>durée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mois, renouvelables pour une durée de 6 mois, éventuellement renouvelables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tant que les causes qui ont déterminé la curatelle persistent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tant que les causes qui ont déterminé la curatelle persistent</li> </ul>

**Annexe 7 : Tableau récapitulatif de l'utilisation des neuroleptiques pendant la grossesse,  
Classification en fonction de la famille**

	Molécule	Utilisation	Trimestres concernés	Risques pour le fœtus	Recommandations	RCP	Allaitement
<b>PHENOTHIAZINE</b>	<b>chlorpromazine = Largactil®</b>	Possible Données conséquentes et rassurantes	Toute la grossesse	TEΔ (hypertonie, trémulation) Sédation TbIs atropiniques (tble de la respiration, distension abdominale, retard d'émission du méconium, sécheresse buccale, constipation, mydriase)	Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Pas de risque malformatif particulier Utilisable si PEC* médicamenteuse nécessaire Faire une surveillance clinique (fonctions digestives, neurologiques et cardiaque)	Déconseillé pendant le ttt car il y a un passage dans le lait maternel (excrétion en très petite quantité) mais effets sur le NN inconnus
	<b>fluphenazine=Modécate®</b>	Envisageable Données globalement rassurante bénéfice thérapeutique important Cat C	Toute la grossesse	TEΔ (hypertonie, trémulation) Agitation, Somnolence, Détresse respiratoire, troubles de l'alimentation Symptômes de sevrage	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Aucun effet malformatif révélé Faire une surveillance clinique (fonctions digestive, neurologique et cardiaque)	Déconseillé pendant ttt Car absence de donnée sur le passage dans le lait maternel
	<b>levomepromazine=Nozinan®</b>						
	<b>cyamémazine = Tercian® Cat C</b>	A éviter par prudence Peu de données mais absence d'éléments inquiétants ou bénéfice thérapeutique important	Toute la grossesse	TEΔ (hypertonie, trémulation) Sédation Tbl atropiniques (tble de la respiration, distension abdominale, retard d'émission du méconium, sécheresse buccale, constipation, mydriase)	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Pas de risque malformatif particulier Utilisable si PEC médicamenteuse nécessaire (rapport B/R favorable) Faire une surveillance clinique (fonctions digestives, neurologiques et cardiaque)	En l'absence de données, Déconseillé pendant le ttt
	<b>periciazine = Neuleptil®</b>						
	<b>pipotiazine = Piportil®</b>						
	<b>Prochlorperazine = Stemetil®</b>	Déconseillé Absence de donnée Cat C	Pendant toute la grossesse	Médicament en ATU Absence de données			

THIOXANTHÈNES	<b>flupentixol = Fluaxol®</b> ,	A éviter par prudence Peu de données mais absence d'éléments inquiétants ou bénéfique thérapeutique important Cat C	Toute la grossesse	Tbl atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale) Syndromes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations) Sédation	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Les données cliniques sont insuffisantes Si utilisation indispensable, surveillance du NN (fonctions digestive, neurologique et cardiaque)	Déconseillé pendant le ttt par manque de connaissance Excrétion dans le lait, mais peu de passage placentaire
	<b>zuclopenthixol = Clopixol®</b>						
BUTYROPHÈNES	<b>Halopéridol = Haldol®</b>	Possible Données conséquentes et rassurantes	Toute la grossesse	Syndromes extrapyramidaux (à forte dose in utero au cours du dernier trimestre de la grossesse.) Réversibles Sédation	Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN*	Données cliniques suffisantes sans risque malformatif Surveillance du NN	Déconseillé pendant ttt Il existe un passage des neuroleptiques butyrophénones dans le lait maternel
	<b>dropéridol = Droleptan®</b>	A éviter par prudence Peu de données mais absence d'éléments inquiétants ou bénéfique thérapeutique important	Toute la grossesse	Syndromes extrapyramidaux Sédation	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Données cliniques, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation du risque malformatif. Si utilisation indispensable, surveillance du NN (digestive et neurologique)	Contre-indiqué pendant ttt Il existe un passage des neuroleptiques butyrophénones dans le lait maternel
	<b>penfluridol = Semap®</b>						
	<b>pimozide= Orap®</b>						
<b>pipampérone = Dipiperon®</b>							
BENZAMIDE	<b>Sulpiride = Dogmatil®, synedil®</b>	A éviter par prudence Peu de données mais absence d'éléments inquiétants ou bénéfique thérapeutique important	Toute la grossesse	Sd EA(Trémulation, hypotonie) Tbl de la respiration Sédation Tbl atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, distension abdominale, retard à l'émission du méconium)	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Données cliniques, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation du risque malformatif. Si utilisation indispensable, surveillance du NN (fonction digestive, cardiaque et neurologique)	Déconseillé pendant ttt En raison du passage du sulpiride dans le lait maternel.
	<b>tiapride = Tiapridal®</b>						
	<b>amisulpride = Solian®</b>						En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué.

DIBENZODIAZEPINE	<b>clozapine = Leponex®</b>	Envisageable En l'absence d'alternative thérapeutique Données globalement rassurantes ou bénéfice thérapeutique important Cat B	Toute la grossesse	Tbl métaboliques Hyperthermies malignes agranulocytoses Problèmes cardiaques Sédation Tbl atropiniques Signes extrapyramidaux	Utilisation dans le strict respect des indications, de la posologie, et en l'absence d'alternative thérapeutique Prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement Surveillance de la glycorégulation maternelle	Pas de risque malformatif particulier Rapport B/R important Donc envisageable en l'absence d'alternative	Contre indiqué pendant le ttt Excrétion de la clozapine dans le lait maternel Cat L3
	<b>olanzapine = Zyprexa®, Zalasta®</b>	Envisageable Données globalement rassurantes ou bénéfice thérapeutique important Cat C	Toute la grossesse	Tbl métaboliques Sédation Tbl atropiniques Signe extrapyramidaux ↑ du poids de naissance Macrosomie, ↑ du risque de rupture prématuré de la poche des eaux et d'avortement spontané	Prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement Surveillance de la glycorégulation maternelle	Pas de risque malformatif particulier Envisageable si PEC médicamenteuse nécessaire	Cat L2 Déconseillé pendant ttt
DIAZÉPINE	<b>loxapine = Loxapac®</b>	A éviter par prudence Peu de données mais absence d'éléments inquiétants ou bénéfice thérapeutique important Cat C	Toute la grossesse	Sédation Tbl atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale), Signes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations)	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Données cliniques, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation du risque malformatif. Si utilisation indispensable, surveillance du NN (fonction digestive, cardiaque et neurologique)	Cat L4 : déconseillé Mettre en balance bénéfice/risque L'innocuité durant l'allaitement n'a pas été établie
	<b>rispéridone = Rispedal®</b>	A éviter par prudence Peu de données mais absence d'éléments inquiétants ou bénéfice thérapeutique important Cat C	Toute la grossesse De préférence au 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestre	TEA Irritabilité Tbl de l'alimentation Tbl de la respiration Sédation Syndrome de sevrage	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Données cliniques, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation du risque malformatif. Si utilisation indispensable, surveillance du NN (fonction digestive, cardiaque et neurologique)	Cat L4 : déconseillé Mettre en balance bénéfice/risques La rispéridone et la 9- hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait
BENZISOXAZOLE							

	<b>ziprasidone = Zeldox®</b>	Déconseillé Absence de donnée Cat C				Médicament en ATU Absence de données chez l'homme mais effets toxiques sur le développement ont été constatés chez l'animal	Déconseillé pendant ttt En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel,
<b>DIBENZOTHIAZEPY</b>	<b>quetiapine = Xeroquel®</b>	A éviter par prudence Peu de données mais absence d'éléments inquiétants ou bénéfique thérapeutique important Cat C	Toute la grossesse	Sd sevrage Agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, tbl de l'alimentation.	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	La sécurité et l'efficacité de la quétiapine pendant la grossesse chez la femme n'ont pas encore été établies. Si utilisation indispensable, surveillance du NN (fonction digestive, cardiaque et neurologique)	Cat L2 Déconseillé pendant ttt car étude discordante
<b>AUTRES</b>	<b>aripiprazole = Abilify®</b>	A éviter par prudence Peu de données mais absence d'éléments inquiétants ou bénéfique thérapeutique important Cat C	Uniquement au 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestre	Données presque inexistantes : TEΔ Hernie diaphragmatique (rat) Agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine ou en deuxième intention l'amisulpride ou la rispéridone Prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement En raison d'informations insuffisantes sur la tolérance dans l'espèce humaine et des interrogations suscitées par les études de reproduction chez l'animal, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si le bénéfice attendu justifie clairement le risque potentiel pour le fœtus.	Données cliniques insuffisantes mais des anomalies congénitales ont été rapportées À éviter par prudence Si utilisation clairement justifiée surveillance du NN Les études chez l'animal n'ont pas pu exclure une toxicité potentielle sur le développement	Déconseillé pendant le ttt On ignore si l'aripiprazole est excrété dans le lait chez la femme
	<b>carpipramine = Prazinil®</b>			TEΔ, agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation.			Déconseillé pendant ttt En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.
	<b>paliperidone = Xeplion®</b>			Sd sevrage			Contre-indique pdt ttt Excrétée dans le lait maternel suffisamment pour que des effets sur le nourrisson allaité soient possibles
	<b>ziprasidone = Zeldox®</b>			ATU, aucune information recensée			

**Annexe 8 : Tableau récapitulatif de l'utilisation des neuroleptiques pendant la grossesse,  
Classification par possibilité d'utilisation**

Molécule	Utilisation	Trimestres concernés	Risques pour le fœtus	Recommandations	RCP	Allaitement
<b>chlorpromazine = Largactil®</b>	Possible Données conséquentes et rassurantes	Toute la grossesse	TEA (hypertonie, trémulation) Sédation Troubles atropiniques (tblé* de la respiration, distension abdominale, retard d'émission du méconium, sécheresse buccale, constipation, mydriase)	Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN*	Pas de risque malformatif particulier Utilisable si PEC* Faire une surveillance clinique (fonctions digestives, neurologiques et cardiaque)	Déconseillé pendant le ttt car il y a un passage dans le lait maternel (excrétion en très petite quantité) mais effets sur le NN inconnus
<b>halopéridol = Haldol®</b>			Syndromes extrapyramidaux (à forte dose in utero au cours du dernier trimestre de la grossesse.) Sédation			
<b>fluphénazine=Modécate®</b>	Envisageable Données globalement rassurante bénéfice thérapeutique important Cat C	Toute la grossesse	TEA (hypertonie, trémulation) Agitation, Somnolence, Détresse respiratoire, troubles de l'alimentation Symptômes de sevrage	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Aucun effet malformatif révélé Faire une surveillance clinique (fonctions digestives, neurologiques et cardiaque)	Déconseillé pendant ttt Car absence de données sur le passage dans le lait maternel
<b>levomepromazine=Nozinan®</b>						

<b>olanzapine = Zyprexa<sup>®</sup>, Zalasta<sup>®</sup></b>			Tbl métaboliques Sédation, tbl atropiniques Signe extrapyramidaux ↑ du poids de naissance, macrosomie, ↑ du risque de rupture prématuré de la poche des eaux et d'avortement spontané	Prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement Surveillance de la glycorégulation maternelle		
<b>clozapine = Leponex<sup>®</sup></b>			Tbl métaboliques Hyperthermies malignes Agranulocytoses Problèmes cardiaques Sédation Tbl atropiniques Signes extrapyramidaux	Utilisation dans le strict respect des indications, de la posologie et en l'absence d'alternative thérapeutique Prévenir l'équipe médicale avant l'accouchement Surveillance de la glycorégulation maternelle		
<b>cyamémazine = Tercian<sup>®</sup> Cat C</b>	A éviter par prudence Peu de données mais absence d'éléments inquiétants ou bénéfice thérapeutique important	Toute la grossesse	TEA (hypertonie, trémulation) Sédation Troubles atropiniques (tble de la respiration, distension abdominale, retard d'émission du méconium, sécheresse buccale, constipation, mydriase)	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Pas de risque malformatif particulier Utilisable si PEC médicamenteuse nécessaire (rapport B/R favorable) Faire une surveillance clinique (fonctions digestive, neurologique et cardiaque)	En l'absence de données, Déconseillé pendant le TTT
<b>Periciazine = Neuleptil<sup>®</sup></b>						
<b>Pipotiazine = piportil<sup>®</sup></b>						
<b>flupentixol = Fluanxol<sup>®</sup>,</b>						
<b>zuclopenthixol = Clopixol<sup>®</sup></b>						
<b>Sulpiride = Dogmatil<sup>®</sup>, synedil<sup>®</sup></b>						
<b>tiapride = Tiapridal<sup>®</sup></b>						

<b>amisulpride = Solian®</b>			hyperexcitabilité, distension abdominale, retard à l'émission du méconium)			Contre-indique pendant trt Il existe un passage des neuroleptiques butyrophénones dans le lait maternel			
<b>dropéridol = Droleptan®</b>			Syndromes extrapyramidaux Sédation				Déconseillé pendant ttt En raison du passage du sulpiride dans le lait maternel.		
<b>penfluridol = Semap®</b>								TEA (Trémulation, hypotonie) Tbl de la respiration Sédation Tbl atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, distension abdominale, retard à l'émission du méconium)	En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué.
<b>pimozide= Orap®</b>									
<b>pipampérone = Dipiperon®</b>						Toute la grossesse De préférence au 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestre		Cat L4 : déconseillé Mettre en balance bénéfices et risques La rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait	
<b>Sulpiride = Dogmatil®, synedil®</b>							Sédation Tbl atropiniques (tachycardie, hyperexcitabilité, retard à l'émission de méconium, distension abdominale), TEA (hypertonie, trémulations)		
<b>tiapride = Tiapridal®</b>									
<b>amisulpride = Solian®</b>									
<b>loxapine = Loxapac®</b>									
<b>rispéridone = Risperdal®</b>									

<b>quetiapine = Xeroquel®</b>		Toute la grossesse	Sd sevrage Agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.			Cat L2 Déconseillé pendant ttt car études discordantes
<b>aripiprazole = Abilify®</b>		Uniquement au 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestre	Donnée presque inexistante : TEA Hernie diaphragmatique chez le rat TEA, somnolence, détresse respiratoire, tbl de l'alimentation			Déconseillé pendant ttt En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.
<b>carpipramine = Prazinil®</b>			Sd extrapyramidaux, agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, tbl de l'alimentation. Sd sevrage			
<b>paliperidone = Xeplion®</b>		Contre-indiqué pendant ttt Est excrétée dans le lait maternel en quantités suffisantes pour que des effets sur le nourrisson allaité soient possibles				
<b>Prochlorperazine = Stemetil®</b>	Déconseillé Absence de donnée Cat C	Pendant toute la grossesse	TEA Irritabilité Tbl de l'alimentation Tbl de la respiration Sédation Syndrome de sevrage	Préférer la chlorpromazine, l'halopéridol ou l'olanzapine Eviter les posologies élevées Limiter la posologie en fin de grossesse Prévenir l'équipe médicale avant accouchement Surveillance du NN	Médicament en ATU Absence de données chez l'homme mais des effets toxiques sur le développement ont été constatés chez l'animal	Déconseillé pendant ttt En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.
<b>ziprasidone = Zeldox®</b>						