



Université Toulouse III – Paul Sabatier

Faculté de Médecine

Année 2016

2016 TOU3 1098

2016 TOU3 1099

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine

Spécialité médecine générale

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2016

par Pierre LEFLOCH et Bastien ORTALA

**Guide de la prescription des psychotropes chez la femme
enceinte ou allaitante en soins premiers : une méta-revue
systématique.**

Directeurs de Thèse :

Madame le Docteur Julie DUPOUY et Monsieur le Docteur Damien DRIOT

Jury :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE - Président

Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE – Assesseur

Monsieur le Docteur Michel BISMUTH - Assesseur

Madame le Docteur Julie DUPOUY - Assesseur

Monsieur le Docteur Damien DRIOT - Assesseur

Remerciements

A notre président de jury,

*Monsieur le Professeur Pierre MESTHE, Professeur des Universités,
Médecin généraliste.*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A notre maître et juge,

*Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE, Maître de conférences
des Universités, Directrice de l'unité de pharmaco-épidémiologie, Praticien
Hospitalier.*

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre juge.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge,

*Monsieur le Docteur Michel BISMUTH, Maître de conférences des
Universités, Médecin généraliste.*

Nous vous adressons nos remerciements les plus respectueux, et sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

A nos directeurs de thèse,

Madame le Docteur Julie DUPOUY, Médecin généraliste.

Merci de nous avoir accordé ta confiance en acceptant d'encadrer ce projet. Nous tenions à te remercier pour ton expertise, tes conseils avisés et ta bonne humeur. Travailler sous ta direction a été pour nous un réel plaisir.

Sois assurée de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

*Monsieur le Docteur Damien DRIOT, Chef de clinique des Universités,
Médecin généraliste.*

Merci de nous avoir accordé ta confiance en nous proposant ce sujet, et de nous avoir guidés tout au long de notre travail de thèse. Ta grande disponibilité, ta rigueur et tes encouragements nous ont permis de mener à bien ce projet. Ce fut un plaisir et un honneur de travailler sous ta direction.

Sois assuré de notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.

Remerciements Pierre :

Merci à mes parents, merci de m'avoir forgé tel que je suis maintenant. Merci à vous deux d'avoir toujours été présents pour moi, d'avoir cru en moi, de m'avoir accompagné jusqu'au bout, dans les bons comme dans les mauvais moments. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui.

Merci à Maud et Nicolas, mes deux piliers de toujours, nous sommes ensemble depuis le début de mes études de médecine, et vous m'avez toujours accompagné, jusqu'à ce jour. Merci à ton assurance Maud, merci à ta force Nicolas. On y est arrivé.

Merci également à Colin, David et Thomas. Nous n'avons pas poursuivi les mêmes études, mais notre amitié et votre soutien n'en sont sortis que plus fort. Merci d'avoir toujours été présents et de l'être encore aujourd'hui.

Merci à Claire, merci pour ton immense soutien, ta présence et ta réassurance. Merci de me faire avancer comme tu sais si bien le faire. Merci d'avoir cru en moi. Je ne serais pas ici sans toi. Je passe maintenant la dernière épreuve pour enfin te rejoindre...

Merci à mon groupe d'externes, merci à vous pour tous ces moments passés ensemble, soirées studieuses ou arrosées. Merci d'avoir apporté du bonheur dans ces études parfois longues et pleines de doutes. Merci à Lucas, Simon et Marion, ce groupe que nous formions, c'est aussi grâce à lui que je suis ici. Merci également à Léandre, Simon, Jasmine, Nelly et Jérémy. Merci à Chloé, Julia, Charlotte et Romain.

Merci à mes amis, merci d'être présent dans ma vie, c'est grâce à chacune de vos personnalités que je suis devenu l'homme que je suis ce jour. Merci à Dug, Momo et Camille. Merci à la Tirab, la Poutre, la Géné, Papé, Packed, Rems, la Vallade, Pauline et Alice. Merci à Beubeu, Barcos, Chloé, Gégé, Marine et Sophie.

Merci à tous mes co-internes, je suis tellement heureux d'avoir fait votre connaissance et de vous avoir près de moi. On a fini de grandir ensemble, et ça je ne l'oublierai jamais. Merci à Vincent, Aline, Sevcan, Mathilde, Manon et Sophie. Merci à Johanna, Caroline et Jeanne.

Merci à tous les membres de ma famille, merci à vous de m'avoir accompagné tout au long de ces années d'études, si longues soient-elles. Merci Anna, merci de m'avoir remonté le moral quand tu sentais que j'en avais besoin.

Merci à mes maîtres de stages, je suis si heureux d'avoir croisé votre chemin. Merci à vous de m'aider à devenir le médecin généraliste que j'espère pouvoir être, merci à vous de m'avoir inculqué vos valeurs, qui me semblent maintenant si importantes. Merci à Jean-Luc, Christophe, Bertrand, Marc et Yvan. Merci également au service des Urgences de Lourdes, au service de Gériatrie de Vic, au service de Pédiatrie de Montauban, ainsi qu'aux services de Diabétologie et d'HTA de Ranguel.

Et pour finir, *last but not least* comme elle dirait, merci à toi Bastien, merci pour cet engagement qui nous a amené jusqu'ici. Tu as été un collègue de thèse formidable, mais avant tout un ami avec qui le partage de ce travail n'a été que plus agréable. Merci pour ta patience, ta bonne humeur, tes confidences et tes chansons. Ce travail est l'aboutissement de nos études, et je suis vraiment fier de l'avoir partagé avec toi.

Remerciements Bastien :

A Pierre, mon ami et binôme de thèse, merci de m'avoir accordé ta confiance et de t'être lancé dans cette aventure avec moi. Je tenais à te remercier pour ta patience, ta gentillesse et ton écoute : ce fut un immense plaisir ! En espérant poursuivre cette belle amitié encore de très nombreuses années, je te souhaite le meilleur pour ta nouvelle vie parisienne, tant sur le plan professionnel que personnel !

A mes parents, à ma sœur et à mon frère, comment résumer ici en quelques mots tout l'amour que je vous porte... merci pour votre soutien et votre affection. Merci d'être toujours là pour moi, vous savez combien votre présence m'est indispensable.

Merci à toute ma famille, en particulier à mes deux vaillantes grand-mères pour leur gentillesse et leur sagesse, ainsi qu'à mes tantes, Cathy et Kiki, pour toute la bienveillance qu'elles m'ont toujours accordé.

A mes amis Chloé, Charlotte, Julia, Leila, Romain : vous avez fait de toutes ces longues années d'études des moments de bonheur et de partage, merci pour votre complicité, votre amour et votre écoute de tous les jours.

A toutes les amitiés nées durant ces années d'externat : Myriam, Claire, Lucas, Alexis, Simon, merci d'avoir contribué à tous ces heureux souvenirs que je garde de ma vie estudiantine en médecine.

Aux Mouths - Mathilde, Charline, Sophie, Anne et Lisa - merci de me supporter depuis toutes ces années déjà, et d'être toujours aussi présentes malgré la distance et le temps qui passe : « je vous aime tous » !

A Marion et Charlotte, à Arnaud et à toutes les belles rencontres que j'ai pu faire grâce à Chloé - Jean Nicolas, Julie, Laetitia, Cyrielle - je suis heureux et chanceux de vous compter parmi mes amis aujourd'hui.

Merci aux équipes des Urgences du CH de Tarbes et à mes anciens compagnons de galère durant ces longues nuits blanches - Marion, Marine Charlotte, Arnaud - votre présence et votre bonne humeur ont été une aide précieuse et indispensable.

Aux équipes du service de Médecine Interne du CH de Tarbes ainsi qu'aux nouvelles amitiés - Caroline, Johanna, Aline et Vincent - nées cet été là : je garde d'excellents souvenirs de ce semestre et suis heureux de pouvoir poursuivre cette aventure avec vous sur Toulouse.

Aux équipes des services de Pédiatrie et Gynécologie du CH de Montauban, merci pour votre accueil chaleureux et tout le savoir que vous m'avez transmis concernant ces deux spécialités qui me sont chères.

A Dominique et Philippe : merci de m'avoir accompagné et guidé avec tant de bienveillance durant mes premiers pas dans le monde de la médecine générale.

Merci aux équipes des services d'Hypertension Artérielle et de Diabétologie du CHU de Toulouse pour les compétences qu'ils m'ont permis d'acquérir dans ces deux domaines essentiels aux soins premiers.

A Julie, Caroline, Delphine et Pierre : merci pour votre accueil, votre expertise et votre bienveillance tout au long de ce dernier stage d'internat avant de me lancer seul comme un grand !

J'écris ces remerciements en entendant par-delà la fenêtre les deuxièmes années se diriger, enlacés et enivrés, vers l'île du Ramier pour célébrer leur intégration en médecine ... la boucle est bouclée.

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FORTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIE	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addit
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
		P. U.	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gérontologie		
M. ROSTAING Lionel (C.E)	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gérontologie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme GAUSSE Elisabeth	Biochimie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme CLAVE Danièle	Bactériologie Virologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	M. GASQ David	Physiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GRARE Marlon	Bactériologie Virologie Hygiène
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme INGUENEAU Cecile	Biochimie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marlon	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marlon	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire	Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

Table des matières

Liste des figures.....	2
Liste des tableaux	2
Annexe.....	2
Liste des abréviations	3
I. Introduction	4
II. Objectifs	6
III. Matériel et Méthodes	7
1. Critères de sélection et d'exclusion	7
2. Sources d'information et stratégie de recherche.....	8
3. Sélection des études.....	9
4. Processus de recueil de données et données recherchées	10
5. Évaluation des études	10
6. Analyse des données.....	11
IV. Résultats	12
1. Résultats de la recherche	12
2. Résultats sur l'utilisation des antidépresseurs chez la femme enceinte et allaitante	22
3. Résultats sur l'utilisation des thymorégulateurs chez la femme enceinte et allaitante	23
4. Résultats sur l'utilisation des neuroleptiques chez la femme enceinte et allaitante .	25
5. Résultats sur l'utilisation des anxiolytiques et hypnotiques chez la femme enceinte et allaitante.....	25
6. Présentation des guides pratiques concernant la prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante en soins primaires	26
V. Discussion	31
1. Principaux résultats	31
2. Discussion des résultats	31
3. Analyse de la balance bénéfice-risque.....	32

4. Forces de l'étude.....	32
5. Limites de l'étude	33
6. Exploitation des résultats dans la pratique clinique.....	34
VI. Conclusion.....	35
VII. Bibliographie	36
VIII. Annexe.....	41

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme des flux de sélection et inclusion des articles

Figure 2 : Guide de la prise en charge de la dépression périnatale chez la femme enceinte ou allaitante

Figure 3 : Guide de la prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante

Liste des tableaux

Tableau 1 : Bases de données utilisées et équations de recherche

Tableau 2 : Evaluation, caractéristiques et principaux résultats des guides et recommandations inclus

Tableau 3 : Evaluation, caractéristiques et principaux résultats des revues de la littérature et méta-analyses incluses

Annexe

Annexe 1 : Caractéristiques des articles exclus et motifs d'exclusion

Annexe 2 : Edinburgh Postnatal Depression Scale (version française validée)

Liste des abréviations

AD : Antidépresseurs

AD3C : Antidépresseurs tricycliques

AGREE II : Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation

AL : Anxiolytiques

AP : Antipsychotiques

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BZD : Benzodiazépines

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV

ECT : Electroconvulsivothérapie

EDC : Episode dépressif caractérisé

EPDS : Edinburgh Postnatal Depression Scale

IMAO : inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

INSERM: Institut national de la santé et de la recherche médicale

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

NL : Neuroleptiques

PHQ : Patient Health Questionnaire

PPDSS : Post Partum Depression Screening Scale

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

R-AMSTAR : Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

TIP : Thérapie interpersonnelle

TR : Thymorégulateurs

I. Introduction

Le rapport de l'Office Parlementaire paru en 2006 sur l'usage des psychotropes indique que la population française a plus facilement recours aux psychotropes que celle des autres pays européens (1). L'analyse des ventes de médicaments durant l'année 2013 publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) montre que les médicaments psychotropes restent la 2ème classe de médicaments la plus vendue en France, avec 5,2% de la part du marché (2). L'étude ESEMED retrouve aussi une prévalence annuelle de consommation des psychotropes plus élevée en France que dans les autres pays européens pour toutes les classes thérapeutiques à l'exception des antipsychotiques (AP): 19% pour les anxiolytiques (AL), 6% d'utilisation d'antidépresseurs (AD) et enfin respectivement 0.8 % et 0.4% pour les antipsychotiques et les thymorégulateurs (TR) (3). La comparaison des données du Baromètre Santé 2010 sur la consommation de médicaments psychotropes pour la population des 18-75 ans avec celles de 2005 montre que la prévalence de l'usage des antidépresseurs reste stable alors que la prévalence d'usage des anxiolytiques et des hypnotiques (HPT) augmente (4).

La prévalence des troubles psychiatriques est importante chez les femmes en âge de procréer. En effet, l'enquête internationale multicentrique SMPG en 2007 montre que les troubles de l'humeur concernent 16 % des femmes contre environ 11 % des hommes, que les troubles anxieux concernent 25 % des femmes contre 17 % des hommes et que la classe d'âge des 18-29 ans présente systématiquement les prévalences les plus fortes (4). Selon le Baromètre santé 2010, quelle que soit la classe de médicament psychotrope (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques), leur usage apparaît systématiquement plus élevé chez les femmes que chez les hommes avec une exposition évaluée entre 10 et 20%. Cet usage augmente avec l'âge puis diminue et se stabilise au-delà de la tranche 55-64 ans. Ces chiffres sont, en moyenne et par classe d'âge, supérieurs à ceux des hommes (5). Ces données sont confirmées par l'étude ESEMED : l'analyse par sexe et par classe thérapeutique montre que la probabilité d'utilisation des antidépresseurs, des anxiolytiques et des hypnotiques, au cours des douze derniers mois, est significativement deux fois supérieure chez les femmes que chez les hommes (3).

En France, une étude observationnelle basée sur les données EFEMERIS concernant 86% des naissances en Haute-Garonne entre juillet 2004 et juin 2005 retrouvait une consommation de psychotrope parmi 6 % des femmes enceintes (6).

La prévalence des troubles psychiatriques chez la femme enceinte ou allaitante est sous-estimée. Parmi ceux-ci, la dépression périnatale regroupe tout épisode dépressif mineur ou majeur (défini par la classification du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)) débutant pendant la grossesse ou dans la première année du postpartum. La prévalence des épisodes dépressifs majeurs est estimée entre 3,1 et 4,9 % durant la grossesse et entre 1 et 5,9 % pendant la première année du postpartum. Si l'on considère les épisodes dépressifs majeurs et mineurs, la prévalence s'élève de 8,5 à 11 % durant la grossesse et de 6,5 à 12,9 % pendant la première année du postpartum (5).

Les médecins généralistes sont de plus en plus souvent impliqués dans le suivi de grossesse : selon une enquête réalisée en 2010 par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), ce suivi est effectué par un médecin généraliste dans 23,8% des cas et ce chiffre est en augmentation continue depuis 2003 (7).

Les médecins généralistes relatent des difficultés à prendre en charge les troubles psychiatriques, notamment la dépression (8-9), particulièrement chez la femme enceinte et durant la période du postpartum (10). Lors d'une étude réalisée auprès de 200 médecins généralistes, la dépression du postpartum était méconnue par presque la moitié des interrogés, 52% réalisaient un dépistage systématique de cette pathologie et seulement 12,2% des médecins généralistes se sentaient capable d'assurer seul la prise en charge de la patiente. Les principaux obstacles cités par les médecins étaient le manque de formation et un travail en réseau déficient (11). L'application des recommandations concernant la prescription des psychotropes dans le cadre d'une consultation en soins premiers semble difficile. Une étude qualitative dirigée par A. Mercier a démontré que la grande diversité des manifestations cliniques et le manque d'outils validés conduisaient les médecins à utiliser leurs propres échelles d'évaluation basées sur leur expérience personnelle (12). Il n'existe actuellement pas de guide simple, rapide d'utilisation et adapté à la pratique de la médecine générale concernant la prescription d'un traitement psychotrope chez la femme enceinte ou allaitante.

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de définir les caractéristiques de la prescription initiale et de l'adaptation d'un traitement psychotrope en médecine générale chez la femme enceinte ou allaitante par une méta-revue systématique de la littérature scientifique. L'objectif final de ce travail est d'établir un guide pratique concernant la prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante à destination des médecins généralistes, et de réaliser un site internet d'aide à la prescription des psychotropes en soins premiers, grâce à plusieurs travaux réalisés selon une méthodologie identique, au sujet des anxiolytiques, hypnotiques, antipsychotiques et antidépresseurs.

III. Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une méta-revue systématique (revue systématique de revues systématiques et méta-analyses). Cette méthode, décrite dans le Cochrane Handbook (13), est de plus en plus utilisée (14). Elle consiste à réaliser une synthèse des méta-analyses et des revues systématiques (18), pour obtenir les données les plus synthétiques, pertinentes et validées pour la pratique clinique en soins premiers (15–17). Nous avons aussi inclus des guides et recommandations de bonnes pratiques pour renforcer et compléter notre synthèse avec des données cliniques pratiques. Cette méta-revue a été réalisée selon des critères dérivés des recommandations validées PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement) (19). Deux chercheurs, auteurs de cette thèse, ont réalisé indépendamment chaque étape de cette méta-revue.

1. Critères de sélection et d'exclusion

Les critères de sélection des articles étaient les suivants :

- Type d'articles : guides thérapeutiques, recommandations de bonne pratique, méta-analyses et revues systématiques,
- Date de publication : du 1er janvier 2002 au 07 novembre 2015,
- Langue : français ou anglais,
- Population : femmes enceintes ou allaitantes consultant en médecine générale,
- Médicaments étudiés : médicaments psychotropes commercialisés en France (antidépresseur, neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques et thymorégulateurs)
- Diagnostic conduisant à la prescription : ensemble des troubles psychiatriques rencontrés, préexistants ou survenant durant la grossesse et l'allaitement, selon les critères du DSM-IV.
- Critère d'analyse : primo-prescription ou adaptation d'un traitement psychotrope chez la femme enceinte ou allaitante,

Les critères d'exclusion des articles ont été :

- Types d'articles :

- articles n'abordant pas dans leur contenu la problématique de la primo-prescription ou adaptation des psychotropes
- articles s'intéressant uniquement aux effets secondaires d'un seul médicament ou à ses conséquences lors de la grossesse ou de l'allaitement, sans aborder les modalités d'une prescription adaptée.
- Médicaments étudiés : spécialités n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France
- Diagnostics conduisant à la prescription : pathologies dont la prise en charge n'est pas réalisée par un médecin généraliste (psychose puerpérale), pathologies hors AMM en France, épilepsie (dans laquelle sont indiqués certains thymorégulateurs).

Nous avons choisi de sélectionner les articles publiés entre le 1er janvier 2002 et le 07 novembre 2015 afin d'étudier les données les plus récentes. Cette date de début était la même pour les différentes revues de la littérature effectuées sur les diverses classes de psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, antipsychotiques et antidépresseurs).

2. Sources d'information et stratégie de recherche

Les recherches ont été effectuées sur trois bases de données : *PubMed*, *Cochrane* et *ISI Web of Science*. Les équations de recherche sont données dans le tableau 1.

Tableau 1 : bases de données utilisées et équations de recherche

Base de données	Equation de recherche
Pub Med	("Pregnant Women"[Mesh] OR Pregnan* OR "Breast Feeding"[Mesh]) AND ("Psychotropic Drugs"[Mesh] OR "Mental Disorders"[Mesh]) AND ("Drug Utilization"[Mesh] OR "Prescriptions"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Review" [Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh]) Limites : human, french, english, depuis 01/01/2002
Cochrane	Pregnant women OU pregnan* OU breast feeding ET psychotropic drugs ET mental disorders Limites : human, french, english, 2002 to current
ISI Web of Science	pregnant women OR pregnan* OR breast feeding AND mental disorders OR psychotropic drugs AND Drug Utilization OR Prescriptions OR Guideline OR Practice Guideline OR Meta-Analysis OR Review Limites : english, topic, 2002 to 2015

Les bases de données *Pubmed*, *Cochrane* et *Web of Science*, ont été explorées le 7 novembre 2015.

Une revue de la littérature grise a été effectuée secondairement, nous permettant de compléter la revue initiale, en incluant notamment des guides thérapeutiques et des recommandations de bonnes pratiques issues de sociétés savantes ou d'organismes gouvernementaux. Cette revue de la littérature grise portait aussi sur les références des articles inclus.

3. Sélection des études

La sélection des articles s'est faite en deux étapes :

- Première étape : sélection par lecture des titres puis des résumés des articles,

- Deuxième étape : inclusion des articles sélectionnés, correspondant aux critères d'inclusion, après lecture du texte entier.

Une mise en commun des résultats des deux chercheurs a ensuite été réalisée.

4. Processus de recueil de données et données recherchées

Les articles inclus ont été ensuite lus et analysés, pour collecter les données concernant la primo-prescription ou adaptation d'un traitement psychotrope chez la femme enceinte ou allaitante dans le cadre des soins premiers. Nous avons extrait les données dans une grille de lecture, construite a priori. Les données extraites recherchées ont été classées en différentes catégories :

- les indications,
- les médicaments indiqués,
- les modalités pratiques de prescription,
- les informations à délivrer à la patiente,
- les modalités de suivi et de surveillance biologique de la patiente,
- les informations concernant certains cas particuliers

Cette étape a été réalisée indépendamment par les deux chercheurs, avant de mettre en commun leurs résultats.

5. Évaluation des études

Pour chaque article sélectionné, une évaluation méthodologique et une évaluation de la qualité de l'étude ont été réalisées. Concernant les guides thérapeutiques et les recommandations de bonne pratique, la grille d'évaluation AGREE II *Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation* (20) a été utilisée. Il s'agit d'un outil développé par un groupe de chercheurs et concepteurs de recommandations de bonne pratique, permettant d'évaluer la rigueur méthodologique, la transparence du processus d'élaboration et la qualité des recommandations.

Pour les méta-analyses et revues systématiques, la checklist PRISMA (21), et la grille R-AMSTAR - *Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews* (22) ont été utilisées pour l'évaluation. La checklist PRISMA est un outil pour la rédaction de revues systématiques et méta-analyses, et pour l'évaluation du rapport de ce type d'articles. La grille R-AMSTAR permet d'évaluer la qualité méthodologique de revues systématiques et méta-analyses.

Cette évaluation a été réalisée indépendamment par deux chercheurs, avant de confronter leurs résultats.

Les grilles d'évaluations AGREE II, PRISMA et R-AMSTAR avec le détail des notes attribuées à chaque article sont disponibles sur le site internet que nous avons créé :

<https://sites.google.com/site/psychotropesperipartum/>

6. Analyse des données

Une synthèse narrative par comparaison et rapprochement des données a été ensuite effectuée selon la méthode décrite par Popay et al (23).

L'évaluation de la qualité et de la méthodologie des articles issus de la revue systématique ainsi que de la littérature grise nous a permis de privilégier les données issues des articles les mieux évalués. Ces données ont été synthétisées dans deux guides cliniques pratiques : un premier guide détaillant la prise en charge de la dépression périnatale en soins premiers sous la forme d'un algorithme décisionnel, un second guide concernant les modalités de prescription de l'ensemble des classes thérapeutiques de psychotropes sous la forme d'un tableau centré sur les trois principales périodes périnatales à savoir : la période préconceptionnelle, la grossesse et l'allaitement.

IV. Résultats

1. Résultats de la recherche

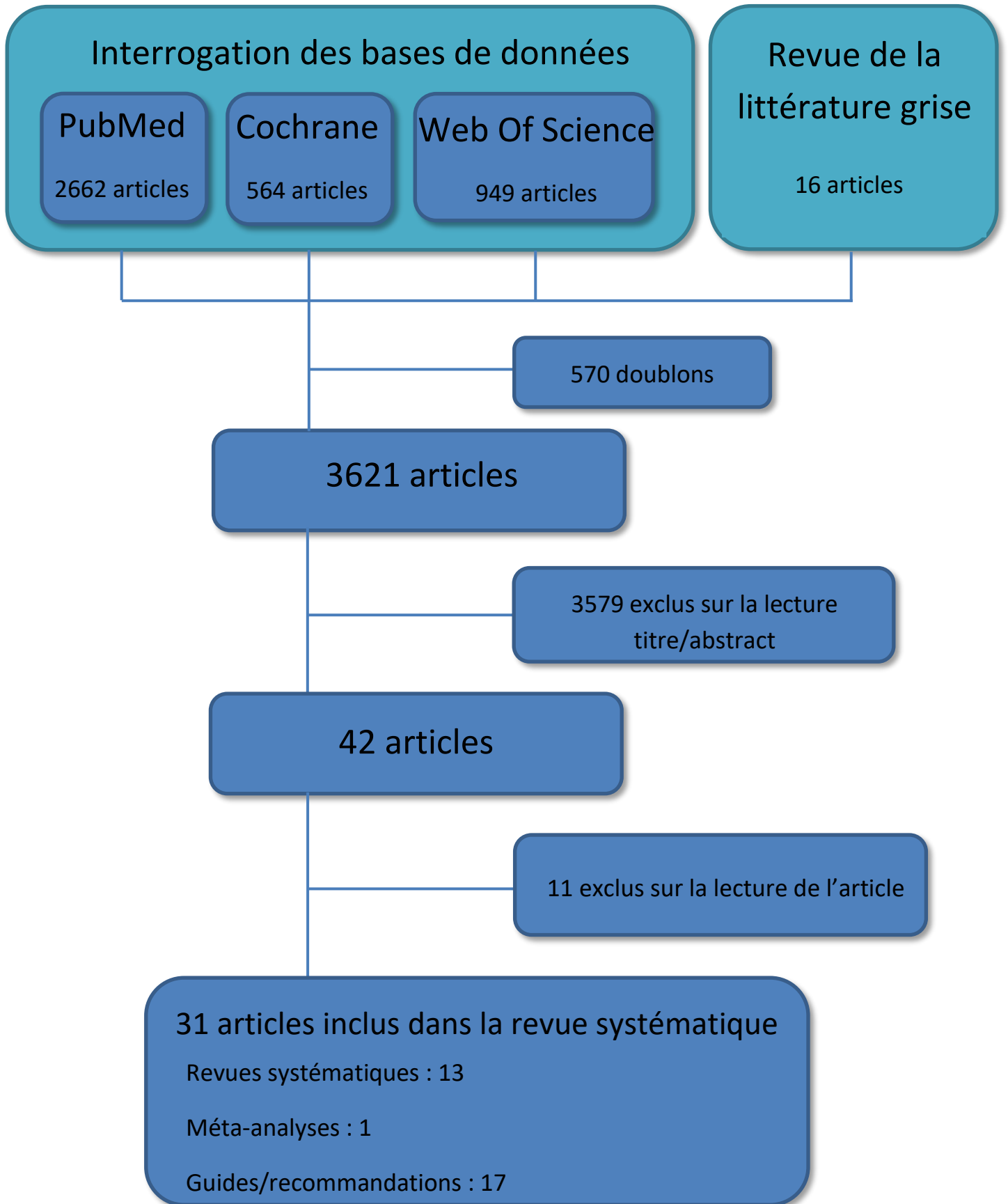
Un total de 4175 articles a été obtenu par l'interrogation des bases de données. Après l'exclusion des doublons issus des différentes bases, nous avons obtenu 3605 articles. La lecture des titres, puis des résumés, nous a permis de sélectionner un 26 articles répondant aux critères d'inclusions.

La lecture complète des articles nous a permis d'inclure 15 articles correspondants aux critères de sélection.

La revue de la littérature grise effectuée en parallèle a permis la sélection de 16 articles supplémentaires. Trente et un articles ont donc été inclus en tout.

L'ensemble des données sur la sélection des articles est résumé dans le diagramme des flux de sélection et d'inclusion des articles (figure 1).

Figure 1 : diagramme des flux de sélection et inclusion des articles



L'ensemble des 31 articles inclus, leur évaluation, leurs caractéristiques et leurs résultats principaux sont présentés dans les tableaux 2 et 3 : le tableau 2 pour les guides et recommandations de bonne pratique, le tableau 3 pour les revues systématiques et méta-analyses.

Les données complètes extraites lors de l'analyse des articles et utilisées pour créer les guides pratiques ont été classées par les deux auteurs dans un tableau disponible sur le site internet que nous avons créé :

<https://sites.google.com/site/psychotropesperipartum/>

Tableau 2 : Evaluation, caractéristiques et principaux résultats des guides et recommandations inclus (1)

Evaluation des articles (AGREE-II)	Titre de l'article	Type d'articles	Pays	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie Contexte	Financement	Conflits d'intérêt	Principaux résultats
81%	Antenatal and postnatal mental health, The NICE guideline on clinical management and service guidance - 2007 - National Collaborating Centre For Mental Health (24)	Recommandations de bonnes pratiques	Royaume-Uni	Revue systématique de la littérature de 1994 à 2004 et méta-analyse réalisées par un groupe d'expert	femmes enceintes et allaitantes	Troubles psychiatriques de l'antépartum et du postpartum	-	Présence de conflits d'intérêts	AD : arrêt Paroxetine si grossesse. Fluoxetine est l'ISRS le plus sûr durant grossesse. BZD : si anxiété sévère/agitation. NL : clozapine contre-indiquée durant grossesse/allaitement. Eviter olanzapine si risque diabète gestationnel. TR: Valproate éviter chez femme en âge de procréer, stopper si grossesse. Lithium : non recommandé premier trimestre/allaitement, modalités surveillance lithiémie.
72%	Management of perinatal mood disorders. A national clinical guideline - 2012 – SIGN (25)	Recommandations de bonnes pratiques	Ecosse	Revue systématique de la littérature de 1999 à 2010 réalisée par un comité d'expert	femmes enceintes et allaitantes	Troubles psychiatriques de l'antépartum et du postpartum	-	Aucun	PCC 1ère intention dans les EDC légers à modérés du postpartum. Dépression : AD : ISRS et antidépresseurs tricyclique (AD3C) indiqués dans dépressions postnatales modérées à sévères. Allaitement : préférer Sertraline et Paroxétine (ISRS), Nortriptiline et Imipramine (AD3C). Troubles bipolaires : Lithium : échographie foetale en début de grossesse. Supplémentation 5mg Acide Folique par jour si prescription TR. Déconseiller allaitement sous Lithium. Troubles Psychotiques : Surveillance risque diabète gestationnel sous Olanzapine. Troubles anxieux/sommeil : prescrire courte durée/dose minimale efficace. Diminution progressive traitement avant naissance (Floppy infant syndrome).
70%	Management of schizophrenia. A national clinical guideline - 2013 – SIGN (26)	Recommandations de bonnes pratiques	Ecosse	Revue systématique de la littérature de 2008 à 2011 réalisée par un comité d'expert	femmes enceintes et allaitantes	Schizophrénie durant l'antépartum et le postpartum	-	Aucun	Projet personnalisé grossesse et prise en charge pluridisciplinaire. Contraception efficace pour femmes en âge de procréer et information risque tératogène. Risque diabète gestationnel sous neuroleptiques. Allaitement : contre indiqué si Clozapine
65%	Depression and related disorders (anxiety, bipolar disorder and puerperal psychosis) in the perinatal period. A guideline for primary care health professionals -2011 - The National Depression Initiative (27)	Recommandation de bonnes pratiques	Australie	Revue systématique de la littérature réalisée par un comité d'experts	femmes enceintes et allaitante	Troubles psychiatriques de l'antépartum et du postpartum	-	Présence de conflits d'intérêts	Dépistage : l'Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) utilisable en anténatale et postnatale. Antepartum : AD : ISRS en 1ère intention. Anxiolytiques : BZD courte période anxiété sévère, demi-vie courte. TR : pas de Valproate de Sodium chez femme en âge de procréer. AP : Ne pas débiter Clozapine durant la grossesse. Postpartum : AD : ISRS compatibles avec allaitement. AP : Pas de Clozapine durant allaitement.

Tableau 2 : Evaluation, caractéristiques et principaux résultats des guides et recommandations inclus (2)

Evaluation des articles (AGREE-II)	Titre de l'article	Type d'articles	Pays	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie Contexte	Financement	Conflits d'intérêt	Principaux résultats
53%	Bon usage de médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte -2006- Afssaps (28)	Recommandation de bonnes pratiques	France	Revue de la littérature : de 1995 à 2005, sur base de données et recherche manuelle, avec total de 682 articles étudiés par un comité d'experts	femmes enceintes et allaitante	Troubles anxio-dépressif de l'antépartum et du postpartum	-	non précisé	Antepartum : psychothérapie en 1ère intention puis AD ou électroconvulsivothérapie (ECT). Préférer les ISRS : Fluoxétine, Sertraline et Citalopram. Si AD3C choisir Clomipramine Amitriptyline et Imipramine en 1ère intention. Allaitement : Sertraline ou psychothérapie en 1ère intention, Paroxétine en 2ème intention.
50%	Antenatal and postnatal mental health : clinical management and service guidance - 2014 – NICE (29)	Recommandation de bonnes pratiques	Royaume-Uni	Revue systématique de la littérature et méta-analyse réalisées par un groupe d'expert	femmes enceintes et allaitantes	Troubles psychiatriques de l'antépartum et du postpartum	-	non précisé	Dépistage et suivi en pré et postnatal : EPDS pour dépression, Patient Health Questionnaire (PHQ) BZD : courte période pour anxiété sévère/agitation, arrêt progressif. NL : risque diabète gestationnel/prise de poids. Surveillance taux prolactine si désire de grossesse. Contre-indication des NL retard femme en âge de procréer. Trouble bipolaire : proposer NL si désire d'allaitement. Contre-indication Valproate femme en âge de procréer. Si prise Lamotrigine durant grossesse, surveillance Lamotriginémie. Lithium : Pas de lithium si femme avec désir de grossesse ou enceinte, sinon surveillance Lithiémie.
49%	Troubles bipolaires - 2009 – HAS (30)	Recommandation de bonnes pratiques	France	Groupe d'experts présentant la déclinaison pratique des recommandations pour la pratique clinique	femmes enceintes et allaitante	Troubles bipolaires de l'antépartum et du postpartum	-	non précisé	Antepartum : Prise en charge pluridisciplinaire. Evaluer balance bénéfico-risque et mise en place contraception efficace chez femme en âge de procréer. Allaitement : information balance bénéfico-risque. Si allaitement sous psychotropes, surveillance clinico-biologique de l'enfant.
46%	Use of psychotropic drugs during pregnancy and breastfeeding - 2015 - Larsen ER. (31)	Guide thérapeutique	Danemark	Revue de la littérature et guide thérapeutique réalisés par divers comités d'experts	femmes enceintes et allaitantes	Troubles psychiatriques de l'antépartum et du postpartum	-	Présence de conflits d'intérêts	ISRS : si allaitement : Sertraline et Paroxétine, Thymorégulateurs : Lithium 1 ^{ère} intention, Valproate de sodium et Carbamazepine Contre-indication durant grossesse, si trouble dépressif premier plan : Lamotrigine. Lithium non recommandé si allaitement. Neuroleptiques : Olanzapine en 1 ^{ère} intention durant grossesse. Olanzapine, Quétiapine et Aripiprazole durant allaitement. Anxiolytiques et Hypnotiques : BZD non recommandées, Zolpidem et Zopiclone sur courte période.

Tableau 2 : Evaluation, caractéristiques et principaux résultats des guides et recommandations inclus (3)

Evaluation des articles (AGREE-II)	Titre de l'article	Type d'articles	Pays	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie Contexte	Financement	Conflits d'intérêt	Principaux résultats
46%	Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation - 2012 – ACOG (32)	Recommandation de bonnes pratiques	Etats-Unis	Revue systématique de la littérature réalisée par un comité d'experts - Révisions des recommandations ACOG de 2008	femmes enceintes et allaitantes	Troubles psychiatriques de l'antépartum et du postpartum	-	non précisé	Niveau de preuve A : Lithium associé à risque malformation cardiaque, Valproate de Sodium stoppé durant grossesse. Niveau de preuve B : Paroxétine évitée chez la femme enceinte, échocardiographie foetale si exposition Paroxétine en début de grossesse, préférer Lamotrigine comme traitement thymorégulateur pendant grossesse. Niveau de preuve C : prise en charge pluridisciplinaire, monothérapie, lithiémie durant grossesse/postpartum, échocardiographie foetale durant le 1er trimestre si exposition Lithium.
46%	Antidepressant Medication Use during Breastfeeding - 2009 - Lanza di Scalea T. (33)	Recommandation de bonnes pratiques	Etats-Unis	Revue de la littérature et méta-analyse de 63 articles de 2002 à 2008	femmes allaitantes	Dépression du postpartum	-	Présence de conflits d'intérêts	Analyse individuelle balance bénéfique/risque. Psychothérapie en 1ère intention pour EDC léger à modéré. Traitement AD (seule ou en association psychothérapie) recommandé pour dépression modérée à sévère. Dose minimale efficace, augmentation progressive, monothérapie.
44%	Psychotropes pendant la grossesse et l'allaitement : mise au point pratique - 2015 - Basco C. (34)	Recommandation de bonnes pratiques	France	Revue de la littérature avec recherche bibliographique depuis début 2013	femmes enceintes et allaitantes	Troubles psychiatriques de l'antépartum et du postpartum	aucun	aucun	AD : 1ère intention grossesse : AD3C (Amitriptyline), 1ère intention allaitement : ISRS (Sertraline, Paroxétine). BZD: Oxazépam grossesse/allaitement. Hypnotiques : Zolpidem et Zopiclone grossesse/allaitement. Neuroleptiques : Chlorpromazine grossesse/allaitement. Thymorégulateurs : Lamotrigine grossesse, Carbamazépine allaitement.
43%	The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists - 2009 - Yonkers K.A. (35)	Guide thérapeutique	Etats-Unis	Revue de la littérature réalisé par groupe d'expert	femmes enceintes	Dépression de l'antépartum	-	Présence de conflits d'intérêts	Préconceptionnel : avis spécialisé si risque suicidaire/symptôme psychotique aigu. Si 1er épisode dépressif, 6 à 12 mois de traitement avant grossesse. Patiente déjà traitée par AD : si dépression sévère/récurrente, poursuivre traitement aux même dose durant grossesse (haut risque de rechute).

Tableau 2 : Evaluation, caractéristiques et principaux résultats des guides et recommandations inclus (4)

Evaluation des articles (AGREE-II)	Titre de l'article	Type d'articles	Pays	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie Contexte	Financement	Conflits d'intérêt	Principaux résultats
38%	Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs practical recommendations during pregnancy and lactation - 2011 - Sie S. D. (36)	Recommandations de bonnes pratiques	Hollande	Comité d'experts	femmes enceintes et allaitantes	Dépression de l'antepartum et du postpartum	-	aucun	Durant grossesse résistant à psychothérapie : Sertraline, Fluoxétine, et Citalopram en 1ère intention. Durant l'allaitement résistant à psychothérapie : Sertraline et Paroxétine en 1ère intention.
34%	Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period - 2004 - Yonkers K. A. (37)	Recommandations de bonnes pratiques	Etats-Unis	Comité d'experts	femmes enceintes et allaitantes	Troubles bipolaires de l'antepartum et du postpartum	-	non précisé	Lithium : lithiémie chez la femme enceinte, si exposition premier trimestre : échocardiographie foetale 16-18 ^{ème} semaine d'aménorrhée (Ebstein anomaly). Valproate, Carbamazépine, Lamotrigine : Lamotrigine 1 ^{ère} intention durant grossesse ; Acide Folique 5 mg en préconceptionnel et 1er trimestre. Neuroleptique : Chlorpromazine est la plus étudiée durant la grossesse ; si Olanzapine : surveiller poids, glycémie, tension artérielle.
31%	Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie - 2015 – HAS (38)	Recommandations de bonnes pratiques	France	Comité d'experts	femmes en âge de procréer et enceintes	Troubles bipolaires de l'antepartum	-	non précisé	Acide Valproïque avec grossesse en cours ou programmée, pas d'arrêt brutal, instauration progressive nouveau traitement ; si exposition durant grossesse : surveillance échographique prénatale. Pas d'action préventive de l'acide folique sur les malformations du tube neural. Chez la femme en âge de procréer, préférer Lithium (si grossesse, envisager traitement alternatif, prise en charge multidisciplinaire.).
29%	Use of antidepressants in nursing mothers - 2008 - The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee (39)	Recommandation de bonnes pratiques	Etats-Unis	Comité d'experts	Femmes allaitantes	Dépression du postpartum	-	non précisé	Psychothérapie en 1 ^{ère} intention pour dépression légères à modérées, AD en 2 ^{ème} intention. Association si épisode dépressif sévère. AD : Sertraline, Paroxétine
27%	Antidepressant Use During Breastfeeding - 2011 - Berle J. (40)	Recommandation de bonnes pratiques	Norvège	Revue de la littérature	femmes allaitantes	Dépression du postpartum	-	non précisé	Psychothérapies 1ère intention pour dépression légère à modérée. Si dépression sévère/trouble anxieux, AD en 1ère intention : Paroxetine et sertraline.

Tableau 3 : Evaluation, caractéristiques et principaux résultats des revues systématiques et méta-analyses incluses (1)

Evaluation des articles (PRISMA / R-AMSTAR)	Titre de l'article	Type d'articles	Pays	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie Contexte	Financement	Conflits d'intérêt	Principaux résultats
74% / 70%	Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis - 2014 - McDonagh MS. (41)	Revue de la littérature	Etats-Unis	Revue systématique de la littérature et méta-analyse de 6 essais cliniques randomisés et 51 études observationnelles	femmes enceintes et allaitantes	Dépression de l'antépartum et du postpartum	-	aucun	Risque malformatif Fluoxétine et Paroxétine, pas pour les autres ISRS. Syndrome de sevrage majoré si Fluoxétine durant 1er semestre ou Venlafaxine en fin de grossesse.
63% / 72%	Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review - 2014 - Orsolini L. (42)	Revue de la littérature	Italie	Revue systématique de la littérature de 2013 permettant d'analyser 104 articles	femmes allaitantes	Dépression du postpartum	-	aucun	Traitement AD avec meilleur profil de sécurité chez la femme allaitante : Sertraline et Paroxétine.
63% / 64%	Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review - 2008 - Gentile S. (43)	Revue de la littérature	Italie	Revue de la littérature de 1950 à 2008	femmes enceintes	Troubles psychotiques sévères de l'antépartum	-	Présence de conflits d'intérêts	Naïve de tout traitement : Chlorpromazine en 1 ^{ère} intention. Adaptation thérapeutique si grossesse non programmée : poursuite du neuroleptique, suivi rapproché pour dépistage complications métaboliques. Adaptation thérapeutique si grossesse programmée : changement pour Chlorpromazine et contraception efficace jusqu'à posologie minimale efficace.
63% / 61%	Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review - 2010 - Galbally M. (44)	Revue de la littérature	Australie	Revue systématique de la littérature de 1950 à 2009	femmes enceintes	Troubles bipolaires durant l'antépartum	-	aucun	Valproate de sodium, Carbamazepine et Lamotrigine : supplémentation acide folique 5 mg par jour. Valproate de sodium : risque malformatif majoré si dose supérieure à 1 gramme par jour. Lithium : échocardiographie fœtale à 16 semaine d'aménorrhée. Pour l'ensemble traitements suscités : nécessité dosage taux sérique durant la grossesse.
63% / 61%	The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review - 2012 - Bellantuono C. (45)	Revue de la littérature	Italie	Revue systématique de la littérature à partir de 2003 et méta analyse de 17 articles	femmes enceintes et allaitantes	Dépression de l'antépartum et du postpartum	-	aucun	Escitalopram peut être utilisé durant la grossesse, pas de majoration du risque de malformation majeure, possibilité de complications néonatales. Indications : EDC ou troubles anxieux. Données insuffisantes concernant l'allaitement. Suivi spécialisé recommandé.

Tableau 3 : Evaluation, caractéristiques et principaux résultats des revues systématiques et méta-analyses incluses (2)

Evaluation des articles (PRISMA / R-AMSTAR)	Titre de l'article	Type d'articles	Pays	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie Contexte	Financement	Conflits d'intérêt	Principaux résultats
63% / 53%	Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence - 2009 - Fortinguerra F. (46)	Revue de la littérature	Italie	Revue de la littérature de 1967 à 2008, permettant d'analyser 183 articles	femmes allaitantes	Troubles psychiatriques du postpartum	aucun	non précisé	AD : Sertraline, Paroxétine et Fluvoxamine en 1 ^{ère} intention. Citalopram, Escitalopram et fluoxetine contre-indiqués. ISRS mieux documentés que Tricycliques. Neuroleptiques : Chlorpromazine et Olanzapine en 1 ^{ère} intention. Clozapine, Lithium contre-indiqués. BZD : courte durée d'action, dose minimale efficace.
59% / 64%	Gestational exposure to antidepressants and the risk of spontaneous abortion: a review - 2010 - Broy P. (47)	Revue de la littérature	Canada	Revue systématique de la littérature de 1975 à 2009 et méta analyse de 15 articles	femmes enceintes	Dépression de l'antépartum	-	aucun	AD3C : majoration non significative du nombre de fausses couches. ISRS : paroxétine et venlafaxine augmentent significativement le risque de fausses couches.
56% / 56%	Pharmacotherapy of postpartum depression - 2009 - Di Scalea T. (48)	Meta analyse	Italie et Etats-Unis	Revue de la littérature et méta analyse de 19 articles	femmes allaitante	Dépression du postpartum	-	Présence de conflits d'intérêts	AD : pour EDC modéré à sévère ou absence de réponse à la psychothérapie. Balance bénéfice risque pour chaque patiente. ISRS en 1 ^{ère} intention : sertraline, paroxétine ; AD3C en 2 ^{ème} intention : nortriptyline, imipramine.
52% / 64%	Antidepressant Use in Pregnancy : A Critical Systematic Review of the Literature - 2010 - Simoncelli M. (49)	Revue de la littérature	Canada	Revue systématique de la littérature et méta analyse de 52 articles, de 1950 à 2008.	femmes enceintes	Dépression de l'antépartum	-	Présence de conflits d'intérêts	ISRS : En 1 ^{ère} intention: fluoxetine, sertraline, citalopram. Remarque: éviter la prescription de paroxetine chez une femme en âge de procréer ou avec projet de grossesse. AD3C : à utiliser en 2 ^{ème} intention.
52% / 58%	Antidepressant Use in Pregnancy: A Critical Review Focused on Risks and Controversies - 2013 - Byatt N. (50)	Revue de la littérature	Etats-Unis	Revue de la littérature de 1966 à 2012	femmes enceintes	Dépression de l'antépartum	-	aucun	ISRS en 1 ^{ère} intention durant la grossesse : fluoxétine à dose minimale efficace.

Tableau 3 : Evaluation, caractéristiques et principaux résultats des revues systématiques et méta-analyses incluses (3)

Évaluation des articles (PRISMA / R-AMSTAR)	Titre de l'article	Type d'articles	Pays	Méthodologie	Population étudiée	Pathologie Contexte	Financement	Conflits d'intérêt	Principaux résultats
52% / 42%	Considerations in the management of bipolar disorder in women - 2005 - EsBarn C. (51)	Revue de la littérature	Australie	Revue de la littérature de 1966 à 2005	femmes enceintes et allaitante	Troubles bipolaires de l'antépartum et du postpartum	-	non précisé	Thymorégulateurs : non recommandés durant le 1er trimestre. Pour les 2èmes et 3èmes trimestres, préférer le lithium. Allaitement : Lithium non recommandé, valproate de sodium et carbamazépine possible, lamatrigine non recommandé car données insuffisantes.
41% / 47%	Psychotropics in pregnancy: Safety and other considerations - 2012 - Oyebo F. (52)	Revue de la littérature	Royaume-Uni	Revue systématique de la littérature de 2000 à 2011	femmes enceintes	Troubles psychiatriques de l'antépartum	-	Présence de conflits d'intérêts	AD : Eviter Venlafaxine et Paroxetine si grossesse. Les ISRS ont le meilleur profil de sécurité en particulier Fluoxétine, Sertraline et Citalopram. Antipsychotiques : diminution du poids fœtal et majoration du risque de diabète gestationnel, de prématurité. Lithium : arrêt 24 à 48 heures avant accouchement, risque de malformation cardiaque congénitale (anomalie d'Ebstein).
41% / 39%	Antepartum depression: Prevalence, diagnosis and treatment - 2010 - Chatillon O. (53)	Revue de la littérature	France	Revue de la littérature	femmes enceintes	Dépression de l'antépartum	-	non précisé	AD pour EDC d'intensité modérée à sévère. Pour EDC léger, psychothérapie de soutien en 1 ^{ère} intention. ECT recommandée dans dépression modérée à sévère, en cas de forme catatonique ou psychotique.
37% / 58%	Depression during pregnancy - 2005 – Ryan D. (54)	Revue de la littérature	Canada	Revue de la littérature (opinion d'experts niveau 3, et études prospectives niveau 2) de 1989 à 2004, cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs	femmes enceintes	Dépression de l'antépartum	-	aucun	Dépistage : EPDS. Pharmacothérapie : si dépression sévère et échec de la psychothérapie. ECT pour dépression sévère, troubles psychotiques, haut risque suicidaire ou échec traitements pharmacologiques.

2. Résultats sur l'utilisation des antidépresseurs chez la femme enceinte et allaitante

La synthèse des données extraites des divers articles inclus concernant l'utilisation des antidépresseurs retrouve des résultats globalement cohérents entre les différentes études. Bien que la majorité des données soit univoque, certains points divergent : le choix de l'antidépresseur recommandé en première intention durant la grossesse, la place de la psychothérapie vis-à-vis de la pharmacothérapie selon la sévérité de l'épisode dépressif ou bien encore les diverses échelles utilisables dans le cadre du dépistage des troubles dépressifs en période périnatale.

Concernant les modalités de prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés (EDC) en période périnatale, la majorité des articles recommande la mise en place d'une psychothérapie seule en première intention dans le cadre d'un EDC léger. Pour les EDC modérés à sévères, les résultats sont moins consensuels : certaines études préconisent une psychothérapie seule avec association à une pharmacothérapie en seconde intention si échec de la psychothérapie (29), d'autres une pharmacothérapie seule (25,33,40,48) et enfin certains auteurs recommandent d'emblée une association entre psychothérapie et pharmacothérapie (39). Selon les données issues des articles les mieux évalués, dans le cadre d'un EDC modéré, il semble préférable de choisir en 1^{ère} intention soit la psychothérapie seule, soit la pharmacothérapie seule selon le profil de la patiente (25,29). Ces études avaient un score AGREE II respectivement à 72 et 50%. Si échec, une association de la psychothérapie et de la pharmacothérapie devra être envisagée. Pour les EDC sévères, un avis spécialisé est nécessaire notamment pour évaluer une éventuelle indication à l'électroconvulsivothérapie (ECT) (24), un seul article propose d'emblée l'association d'une psychothérapie avec une pharmacothérapie sans demander un avis spécialisé mais l'évaluation méthodologique de cet article n'est pas jugée satisfaisante (39) (AGREE II : 27%).

L'utilisation des ISRS en première intention devant les antidépresseurs tricycliques semble faire consensus dans l'ensemble des articles sélectionnés. Un article propose cependant la prescription des antidépresseurs tricycliques en première intention (Amitriptyline, Clomipramine et Imipramine) devant le risque de malformation cardiaque fœtale sous ISRS retrouvé dans certaines études (34) (AGREE II : 43%).

Concernant le choix de l'antidépresseur en première intention durant la grossesse, la fluoxétine est recommandée quasi systématiquement comme traitement de référence. Ces recommandations sont à nuancer par les résultats de trois articles décrivant des cas de malformations ou morts néonatales lors de grossesses s'étant déroulées sous fluoxétine mais la qualité méthodologique de deux de ces articles modère leur impact (31,34,41). La sertraline, recommandée en 2^{ème} intention, est à privilégier chez la femme enceinte s'il existe un désir ultérieur d'allaiter (31). La prescription de l'escitalopram chez la femme enceinte divise : certaines études le recommandent en 3^{ème} intention (45) (PRISMA/R-AMSTAR : 63/61%) alors que d'autres articles préconisent d'éviter son utilisation durant la grossesse en raison d'un manque de données (28,31,36) (AGREE II : respectivement 53%, 46%, 38%).

Concernant le choix de l'antidépresseur en première intention durant l'allaitement, la sertraline apparaît comme le traitement de référence dans la grande majorité des études en raison de son faible passage dans le lait maternel. La paroxétine est recommandée en 2^{ème} intention de manière quasi systématique. La venlafaxine n'est préconisée qu'en 3^{ème} intention (27,36), une étude concluant à des données insuffisantes concernant ce médicament (40).

Concernant le dépistage, la grande majorité des articles recommande l'utilisation de l'Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) en première intention aussi bien dans l'ante que dans le postpartum ; trois études moins bien évaluées proposent aussi l'utilisation du Patient Health Questionnaire (PHQ) (29,35) (AGREE II : respectivement 50 et 43%) ou de la Post Partum Depression Screening Scale (PPDSS) (39) (AGREE II : 29%).

Pour le suivi, l'ensemble des articles inclus s'accorde pour ne pas recommander de dosage sérique systématique chez l'enfant allaité par une mère sous antidépresseur (39,40,48) à l'exception d'une seule étude préconisant un dosage systématique du taux sérique d'antidépresseur chez l'enfant (28) (AGREE II : 53%).

3. Résultats sur l'utilisation des thymorégulateurs chez la femme enceinte et allaitante

A propos de l'utilisation des thymorégulateurs, la synthèse des données extraites des divers articles inclus retrouve des résultats globalement univoques. Néanmoins, il existe des

points de désaccord entre les études : l'utilisation de la Lamotrigine chez la femme enceinte, les modalités de surveillance biologique des thymorégulateurs et la supplémentation vitaminique.

Concernant les patientes traitées initialement par lithium, la conduite à tenir chez la femme enceinte reste sensiblement la même dans les divers articles. L'utilisation de la lamotrigine est beaucoup moins consensuelle : un arrêt du médicament et un switch vers un neuroleptique semble la meilleure conduite à tenir au vu de la conclusion de articles inclus le mieux évalué (24) (AGREE II : 81%), cependant, 4 revues recommandent la prescription de la Lamotrigine en première intention du fait de l'absence de majoration de malformation décrite (32,34,37) (AGREE II : respectivement 46%, 44% et 34%), notamment si les troubles dépressifs sont au premier plan (31) (AGREE II : 46%). L'arrêt de la carbamazépine chez la femme enceinte est consensuel. Le valproate de sodium doit être arrêté pour la grossesse mais en l'absence d'alternative à ce traitement, un article autorise la poursuite du valproate à posologie adaptée (24) (AGREE II : 81%).

Chez la femme enceinte traitée par lithium, les auteurs s'accordent sur un même protocole de surveillance de la lithiémie en ante et post-partum. Certains articles proposent d'effectuer également une surveillance sérique pour les autres traitements thymorégulateurs (34,44).

Le recours à la supplémentation en acide folique 5mg est décrit dans la majorité des revues, seul un article ne le recommande pas en systématique en argumentant un manque de preuve de son efficacité pour prévenir les défauts de fermeture du tube neural (30) (AGREE II : 49%). De nombreux auteurs préconisent cette supplémentation uniquement pour les patientes traitées par valproate de sodium, une minorité s'accorde à étendre cette supplémentation aux patientes traitées par lamotrigine (34,44) .

Certains articles proposent un recours au spécialiste pour toute modification thérapeutique (30), les articles les mieux évalués recommandent un avis spécialisé uniquement en cas de trouble psychiatrique sévère. Tous les articles s'accordent sur la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire.

La supplémentation par vitamine K en fin de grossesse est évoquée dans un article, pour les patientes sous carbamazépine, du fait du risque de déficit chez le nourrisson (37). Ce dernier article fait cependant l'objet d'un niveau d'évaluation faible.

Concernant la gestion des thymorégulateurs durant l'allaitement, le lithium est non recommandé du fait d'un taux élevé dans le lait maternel. Certains auteurs proposent malgré tout la poursuite de ce traitement en association avec un dosage de la lithiémie chez l'enfant, plutôt que d'effectuer un changement pour un neuroleptique (37). Ces mêmes auteurs ne contre indiquent pas l'utilisation du valproate de sodium, de la carbamazépine (37,51) ainsi que de la lamotrigine (31,37,51) durant l'allaitement mais il ne s'agit pas des articles les mieux évalués.

4. Résultats sur l'utilisation des neuroleptiques chez la femme enceinte et allaitante

Les données extraites concernant l'utilisation des neuroleptiques chez la femme enceinte et allaitante sont globalement cohérentes.

Les articles les mieux évalués d'un point de vue méthodologique ne proposent pas de schéma thérapeutique pratique concernant la prescription des neuroleptiques et insistent majoritairement sur les médicaments contre-indiqués et les modalités de surveillance (24,25) (AGREE II : 81% et 72%).

La majorité des articles ne se prononcent pas sur la supériorité des neuroleptiques de première ou de deuxième génération chez la femme enceinte. Deux articles préconisent la prescription des neuroleptiques de première génération, type chlorpromazine, en première intention (37,43). A l'inverse, un seul article recommande la prescription de neuroleptique de seconde génération en première intention, type olanzapine (31).

Les diverses études s'accordent sur l'importance d'une surveillance rapprochée des glycémies et de la prise de poids chez les femmes enceintes traitées par neuroleptiques, notamment si prescription d'un neuroleptique de 2^{ème} génération (24,25,34).

5. Résultats sur l'utilisation des anxiolytiques et hypnotiques chez la femme enceinte et allaitante

La synthèse que nous avons pu réaliser à partir des données extraites des divers articles inclus concernant l'utilisation des benzodiazépines retrouve des résultats globalement

similaires : il est nécessaire de privilégier les médicaments à demi-vies courtes et sur de courtes périodes.

Une seule étude précise le traitement à utiliser en première intention et privilégie l'oxazépam (34). Cette indication est retrouvée en première intention à la fois durant la grossesse et durant l'allaitement.

Deux études contre-indiquent l'utilisation des benzodiazépines durant la grossesse devant une majoration du risque d'apparition de fente labio-palatine retrouvé dans certaines études (31,32). Ces études contre-indiquent aussi l'utilisation des benzodiazépines durant l'allaitement (31).

Les données extraites concernant l'utilisation des hypnotiques sont peu nombreuses. Les règles hygiéno-diététiques priment pour la plupart des auteurs. Deux revues préconisent indifféremment l'utilisation du zolpidem ou du zopiclone en première intention chez la femme enceinte ou allaitante (31,34).

C. Bascoul (34) rappelle l'utilisation possible d'anti-histaminique chez la femme enceinte dans les mêmes indications: la doxylamine à visée hypnotique, et l'hydroxyzine à visée anxiolytique, comme alternative thérapeutique.

6. Présentation des guides pratiques concernant la prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante en soins primaires

La méta-revue systématique que nous avons effectuée a retrouvé des informations complètes et exhaustives sur la prise en charge globale (dépistage, indications, suivi) des femmes enceintes ou allaitantes traitées par antidépresseur. Cela nous a permis d'élaborer un guide détaillé de la prise en charge de la dépression périnatale en soins premiers sous la forme d'un algorithme décisionnel.

Un second guide concernant les antidépresseurs ainsi que les autres classes thérapeutiques de psychotropes (thymorégulateurs, neuroleptiques, anxiolytiques et hypnotiques) a été élaboré à partir des informations issues de la revue systématique sous la forme d'un tableau centré sur les trois principales périodes périnatales à savoir : la période préconceptionnelle, la grossesse et l'allaitement.

Figure 2 : Guide de la prise en charge de la dépression périnatale chez la femme enceinte ou allaitante (1)

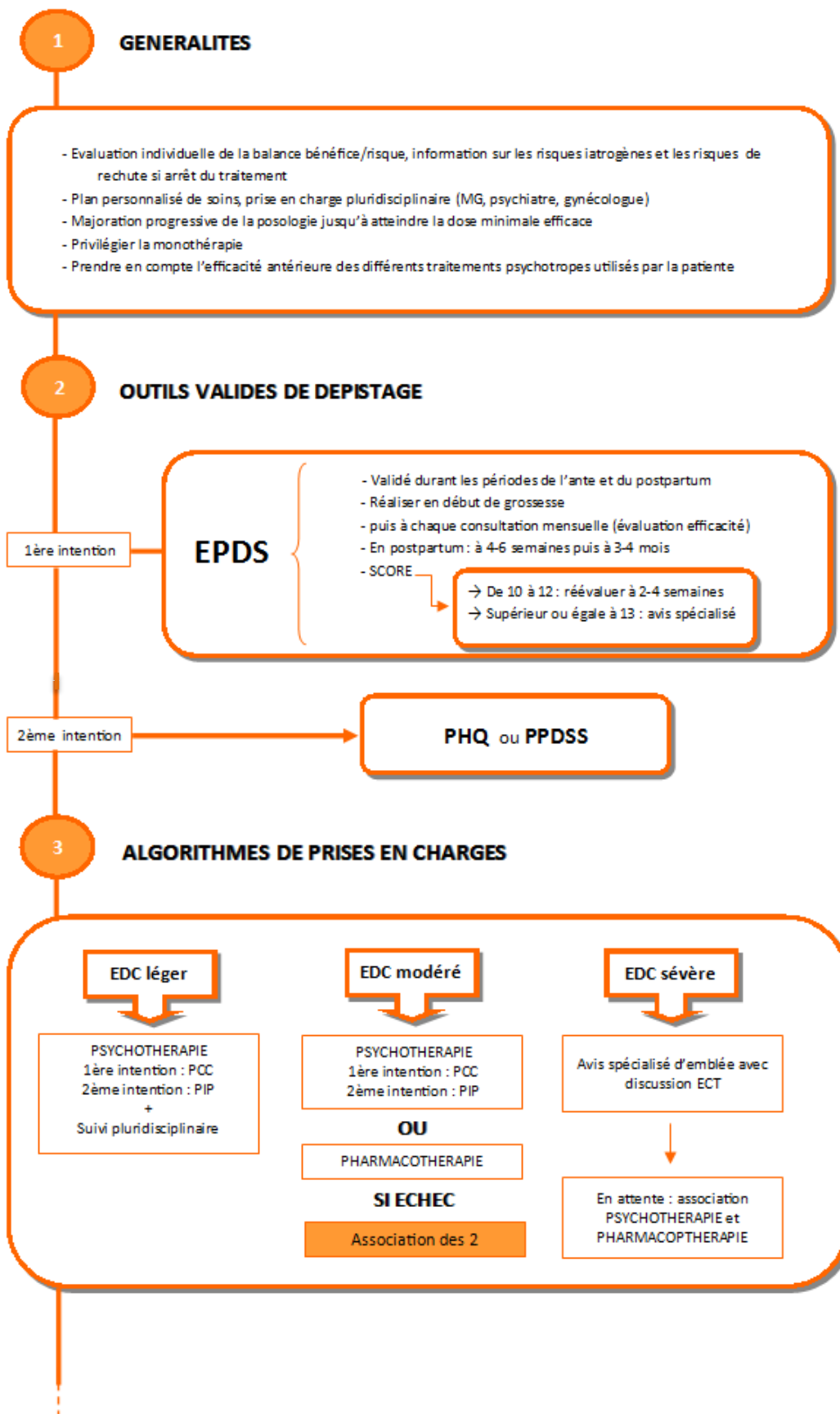
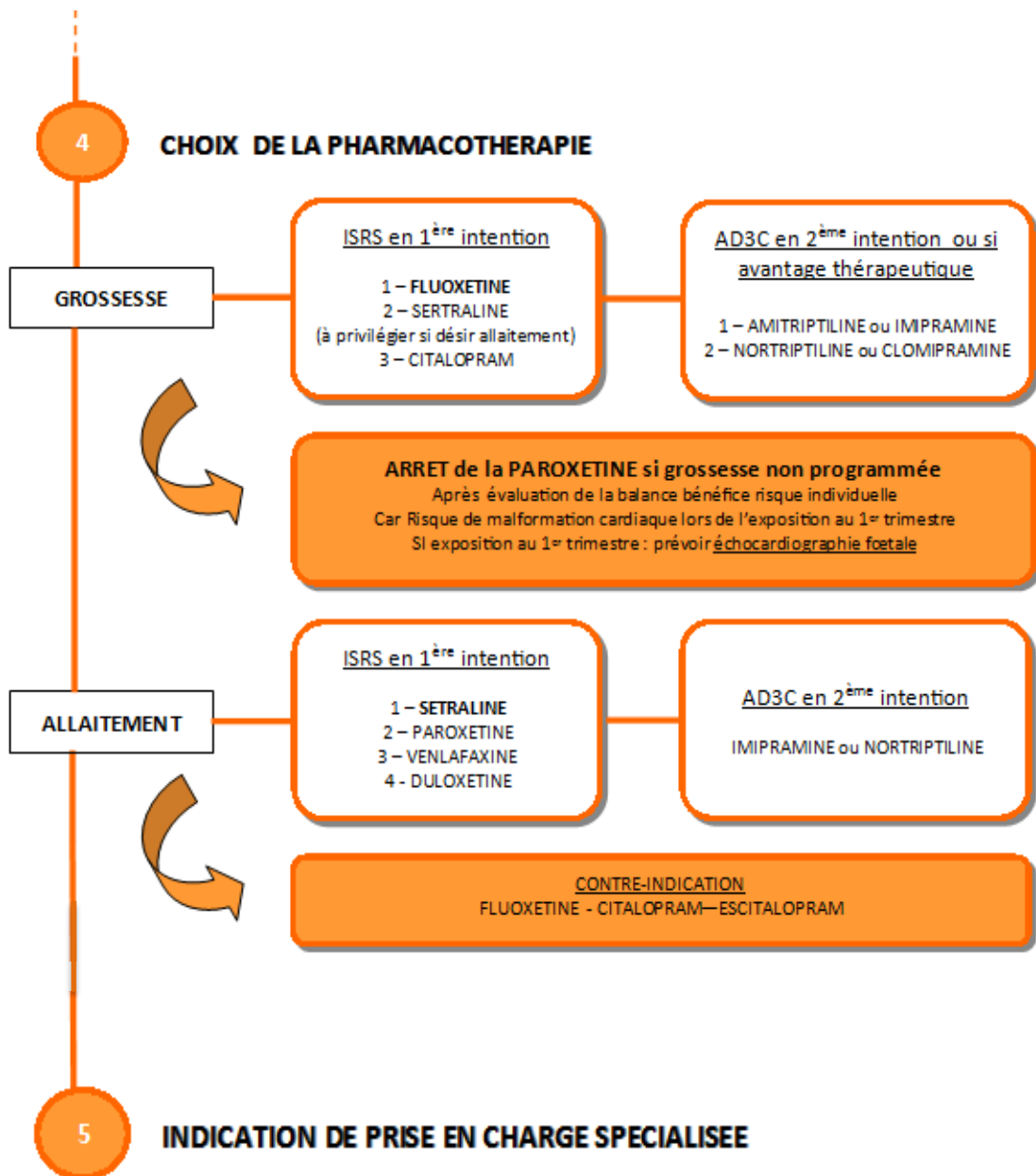


Figure 2 : Guide de la prise en charge de la dépression périnatale chez la femme enceinte ou allaitante (2)



EN URGENCE = HAUT RISQUE SUICIDAIRE

- Antécédent EDC sévère
- Antécédent tentative de suicide
- Indication ECT

Haut risque suicidaire
 EDC sévère
 Echec [pharmacothérapie + psychothérapie]

Figure 3 : Guide de la prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante (1)

ANTIDEPRESSEURS		NEUROLEPTIQUES	THYMOREGULATEURS				ANXIOLYTIQUES	HYPNOTIQUES
ISRS	AD3C		LITHIUM	VALPROATE DE SODIUM	LAMOTRIGINE	CARBAMAZEPINE		
→ Evaluation individuelle de la balance bénéfique/risque, avec information des risques iatrogènes ainsi que des risques de décompensation à l'arrêt du traitement → Plan personnalisé de soins, avec prise en charge pluridisciplinaire (MG, psychiatre, gynécologue) → Privilégier la monothérapie → Prendre en compte l'efficacité antérieure des différents traitements psychotropes utilisés par la patiente → Importance d'une contraception efficace si prescription d'une thérapeutique non compatible avec la grossesse								
Majoration progressive de la posologie jusqu'à atteindre la dose minimale efficace		Surveillance rapprochée durant la grossesse : → croissance fœtale → glycémie à jeun, prise de poids, tension artérielle	Si antécédent personnel ou au 1er degré de trouble psychiatrique sévère : indication à un avis spécialisé				→ Indication : <u>Anxiété sévère</u> ou <u>agitation</u> → Privilégier médicament à ½ vie courte sur courte période, à dose minimale efficace	→ Privilégier les règles hygiéno-diététiques avant la pharmacothérapie → Indication : <u>Trouble du sommeil persistant, sévère ou chronique</u> → Traitement sur courte période
→ Chez la femme en âge de procréer : éviter la prescription de PAROXETINE → Si grossesse programmée : stopper la PAROXETINE (risque de malformation cardiaque si exposition au 1er trimestre) → Si 1er EDC modéré à sévère : intérêt d'une pharmacothérapie durant 6 à 12 mois avant d'envisager de débuter une grossesse → Si EDC léger à modéré chez patiente asymptomatique déjà traitée avec désir de grossesse : tenter diminution posologie		→ Chez patiente déjà sous neuroleptique : surveillance prolactinémie si désir de grossesse, car risque hypofertilité → Eviter prescription de neuroleptique retard chez femme en âge de procréer (données insuffisantes, risque de syndrome extrapyramidal chez l'enfant) → Si désir de grossesse: switcher pour CHLORPROMAZINE et mise en place contraception efficace jusqu'à dose efficace	Si patiente stable avec faible risque de rechute : envisager arrêt progressif du traitement Si arrêt impossible : envisager switch pour NEUROLEPTIQUE Si trouble dépressif au premier plan : penser à associer une psychothérapie (PCC, TIP) Si trouble maniaque/psychose au premier plan : privilégier neuroleptique				Penser à réévaluer l'indication d'un traitement par BZD avant toute grossesse	Penser à réévaluer l'indication d'un traitement par hypnotique avant toute grossesse
			Eviter prescription chez femme en âge de procréer, sinon prévoir contraception efficace Arrêt si grossesse programmée ou inattendue		Contre-indication si grossesse programmée ou inattendue (risque défaut fermeture tube neurale) switcher pour NEUROLEPTIQUE			

Figure 3 : Guide de la prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante (2)

	ANTIDEPRESSEURS		NEUROLEPTIQUES	THYMOREGULATEURS			ANXIOLYTIQUES	HYPNOTIQUES
	ISRS	AD3C		LITHIUM	VALPROATE DE SODIUM	LAMOTRIGINE		
GROSSESSE	<p>ISRS en 1ère intention</p> <p>1 – FLUOXETINE</p> <p>2 – SERTRALINE (à privilégier si désir d'allaitement)</p> <p>3 – CITALOPRAM</p> <p>ARRET de la PAROXETINE si grossesse non programmée (Risque de malformation cardiaque lors de l'exposition au 1er trimestre)</p> <p>→ Si exposition au 1er trimestre : prévoir <u>échocardiographie fœtale</u></p>	<p>AD3C en 2ème intention OU si avantage thérapeutique</p> <p>1 – AMITRIPTILINE ou IMIPRAMINE</p> <p>2 – NORTRIPTILINE ou CLOMIPRAMINE</p>	<p><u>Si grossesse non programmée</u> chez patiente stabilisée avec <u>son traitement</u> mais à <u>haut risque de rechute poursuivre avec même traitement</u></p> <p><u>Si grossesse programmée</u></p> <p>1 - CHLORPROMAZINE (1ère génération)</p> <p>2 - OLANZAPINE (2ème génération)</p> <p>(Eviter OLANZAPINE si risque préexistant de diabète gestationnel)</p> <p>Contre-indication CLOZAPINE</p> <p><u>Rappel : si patiente avec trouble bipolaire et composante maniaque au premier plan :</u></p> <p>CHLORPROMAZINE ou OLANZAPINE</p>	<p>Contre-indication durant 1er trimestre : risque de malformation cardiaque (<i>Ebstein Anomaly</i>)</p> <p>Si grossesse non programmée</p> <p>- 1er trimestre : diminution progressive et arrêt du lithium sur 4 semaines</p> <p>- Si patiente non stabilisée et à haut <u>risque de rechute</u> :</p> <p>→ Changer pour NEUROLEPTIQUE</p> <p>→ OU arrêt progressif lithium et reprise au 2ème trimestre en l'absence d'allaitement prévu et si le bénéfice du lithium est supérieur à celui des autres thymorégulateurs</p> <p>Si grossesse sous LITHIUM</p> <p>→ Echocardiographie fœtale à 16 SA</p> <p>→ lithiémie toutes les 4 semaines jusqu'à la 36ème SA puis de façon hebdomadaire et 24h avant accouchement (+/- situation à risque : fièvre, vomissement, dysnatrémie)</p> <p><u>Objectif lithiémie</u> : limite inférieure de la zone thérapeutique</p>	<p><u>Si impossibilité d'arrêt</u> : dose max 1g/j, en plusieurs prise, sous sa forme la plus lente</p> <p>Prévoir supplémentation Acide Folique 5mg/j de la période préconceptionnelle jusqu'à la fin du 1er trimestre</p>		<p><u>1ère intention</u> : OXAZEPAM</p> <p>(NB 2ème intention : anti H1 type HYDROXYSINE)</p> <p>Importance de la diminution progressive du traitement avant l'accouchement pour éviter le <i>floppy infant syndrom</i> et/ou signe de sevrage chez le nouveau-né</p> <p>Toujours pratiquer un arrêt progressif des BZD, même si grossesse inattendue.</p>	<p><u>1ère intention</u> : ZOLPIDEM ou ZOPICLONE</p> <p>(NB 2ème intention : anti H1 type DOXYLAMINE)</p>
ALLAITEMENT	<p>ISRS en 1ère intention</p> <p>1 – SERTRALINE</p> <p>2 – PAROXETINE</p> <p>3 – VENLAFAXINE</p> <p>4 – DULOXETINE</p> <p><u>CONTRE INDICATION</u></p> <p>FLUOXETINE</p> <p>CITALOPRAM</p> <p>ESCITALOPRAM</p>	<p>AD3C en 2ème intention</p> <p>IMIPRAMINE ou NORTRIPTILINE</p>	<p><u>Pas de supériorité entre 1ère et 2ème génération</u></p> <p>→ CHLORPROMAZINE</p> <p>→ OLANZAPINE ou QUETIAPINE</p> <p>Contre-indication CLOZAPINE</p> <p>Importance de la surveillance rapprochée de l'enfant car risque sédation et syndrome extrapyramidal</p>	<p>Si indication à un traitement thymorégulateur, préférer NEUROLEPTIQUE</p> <p>En l'absence d'allaitement, penser à reprendre le traitement thymorégulateur à la posologie antérieure</p> <p><u>Non recommandé</u> (car taux élevé dans le lait maternel)</p> <p>Si allaitement sous lithium : indication à un suivi spécialisé</p>	<p>Contre-indication</p>	<p><u>1ère intention</u> : OXAZEPAM</p> <p>Importance de la diminution progressive du traitement même si apparition de <i>floppy infant syndrom</i></p>	<p><u>1ère intention</u> : ZOLPIDEM ou ZOPICLONE</p> <p>Modalité de prise : 1 fois par jour le soir après la dernière tétée</p>	

V. Discussion

1. Principaux résultats

Il s'agit, à notre connaissance, de la première méta-revue systématique concernant la primo-prescription et l'adaptation des psychotropes chez la femme enceinte et allaitante en soins premiers, en France. La réalisation de cette méta-revue systématique nous a permis d'établir deux guides thérapeutiques à l'usage du médecin généraliste regroupant l'ensemble des données actuelles les mieux validées sur l'utilisation des psychotropes durant la grossesse et le postpartum ; le premier étant un algorithme décisionnel dans la prise en charge de la dépression périnatale chez la femme enceinte et allaitante, le second un guide présentant les modalités d'utilisation de chaque classe thérapeutique de psychotrope (antidépresseurs, thymorégulateurs, neuroleptiques, anxiolytiques et hypnotiques) chez la femme enceinte ou allaitante.

2. Discussion des résultats

Les guides créés sont cohérents avec la pratique. Le premier, algorithme décisionnel de la prise en charge de la dépression périnatale, permet de guider le médecin généraliste spécifiquement dans cette pathologie. Les données qui ont permis de l'élaborer rappellent que la dépression périnatale est une entité nosologique propre à la femme enceinte ou allaitante et nécessite donc une prise en charge spécifique et adaptée (24). Le deuxième guide regroupe les données médicamenteuses dans trois périodes possibles de la vie d'une femme qui sont le désir de grossesse, la grossesse et l'allaitement. Ces médicaments sont généralement prescrits pour des pathologies pré existantes mais qui peuvent aussi survenir pendant la grossesse. Cette présentation permet de faciliter l'utilisation de notre travail et de l'incorporer plus facilement dans la pratique clinique de la médecine générale.

3. Analyse de la balance bénéfice-risque

Les troubles psychiatriques durant la grossesse ne sont pas sans conséquences sur le bon développement du fœtus. En effet, les troubles anxio-dépressifs seraient associés avec un risque majoré de prématurité et de bas poids de naissance. Ces troubles pourraient aussi retentir sur le développement cognitivo-comportemental de l'enfant à long terme (49,55). L'absence d'un traitement adapté n'est pas non plus sans conséquence pour la mère : les patientes sous thymorégulateur pour des troubles bipolaires qui arrêtent leurs traitements ont deux fois plus de risques de rechute postnatale. Elles rechutent 4 fois plus vite et les épisodes durent 5 fois plus longtemps qu'en dehors de la période périnatale (34).

L'utilisation de médicaments psychotropes durant la grossesse ou l'allaitement n'est pas non plus dénuée de risque. Elle expose à un risque iatrogène non négligeable pour le fœtus ou le nourrisson. Le New England Journal of Medicine a publié en 2006 les résultats d'une étude montrant une majoration du risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les enfants exposés à un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS) en fin de grossesse (56). Plusieurs études retrouvent un risque accru de développer un diabète gestationnel chez les femmes enceintes traitées par neuroleptiques (57,58). Plusieurs auteurs insistent aussi sur le risque de malformation cardiaque (Ebstein's anomaly) ou de défaut de fermeture du tube neural avec la prise de thymorégulateurs durant la grossesse (37,44).

Une analyse rigoureuse de la balance bénéfice-risque individuelle semble donc indispensable avant la mise en place d'un traitement psychotrope durant la grossesse ou l'allaitement.

4. Forces de l'étude

Notre étude a été réalisée selon les recommandations internationales PRISMA (21) par deux chercheurs réalisant de manière indépendante les différentes étapes de sélection et d'inclusion des articles, mettant ensuite leurs résultats en commun, et se référant à un troisième chercheur en cas de discordance. Cette approche permet de contrôler un biais de sélection inhérent au travail mené par un seul chercheur.

Les méta-revues incluent les types d'articles les mieux validés permettant d'avoir accès aux données de la médecine factuelle les plus utiles pour la pratique clinique (59). La méthodologie des méta-revues est élaborée afin de synthétiser ces données et de les intégrer à la pratique clinique (15-17).

Les articles inclus ont été publiés entre le 1er janvier 2002 et fin 2015 afin d'étudier les données disponibles les plus récentes.

Une revue de la littérature grise a aussi été effectuée, nous permettant d'inclure des guides thérapeutiques et des recommandations de bonnes pratiques issues de sociétés savantes ou d'organismes gouvernementaux, limitant ainsi les biais de publications.

Une évaluation des articles sélectionnés a été pratiquée à l'aide des échelles et des grilles validées (PRISMA, AGREE-II et R-AMSTAR), cette évaluation a permis de noter la qualité méthodologique de chaque article et de mettre en avant les données scientifiques les plus solides. Six articles remplissent plus de 50% des critères de la grille d'évaluation AGREE II, avec trois articles évalués au-dessus de 70%. Seulement 2 articles possèdent une note inférieure à 30%. Concernant les grilles PRISMA et R-AMSTAR, plus de deux tiers des articles évalués possèdent des notes supérieures à 50%, l'article le mieux évalué remplissant respectivement 74/70% des critères.

5. Limites de l'étude

La restriction aux articles francophones ou anglophones a pu engendrer des biais de publication.

Les auteurs de certains articles sélectionnés présentent des conflits d'intérêt, ceci pouvant altérer l'objectivité et la qualité des résultats obtenus. Néanmoins, l'évaluation des articles par des grilles validées pénalisant les conflits d'intérêt des auteurs permet de limiter ce biais.

Dans les études incluses, de nombreux traitements psychotropes n'ont pas pu être suffisamment étudiés à ce jour, ne permettant pas de conclure avec certitude sur leur profil de sécurité durant la grossesse et le postpartum.

Peu de méta analyses ont été incluses au final dans cette méta-revue. Le faible nombre d'essais cliniques réalisés auprès de cette population spécifique, notamment pour des raisons éthiques, peut expliquer la rareté de ce type d'étude.

6. Exploitation des résultats dans la pratique clinique

L'objectif final de ce travail était d'établir un guide pratique concernant la prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante à destination des médecins généralistes, et de participer à terme à la création d'un site internet d'aide à la prescription des psychotropes en soins premiers, grâce à plusieurs thèses déjà réalisés selon une méthodologie identique : primo-prescription des benzodiazépines en médecine générale, primo-prescription des antidépresseurs en médecine générale, primo-prescription des antipsychotiques en médecine générale. L'exploitation de ces travaux au travers d'outils numériques (site internet) permettrait d'aider le médecin généraliste dans la prise en charge des principaux troubles psychiatriques, et une utilisation des psychotropes conforme aux données les plus validées de la science.

VI. Conclusion

Le niveau élevé de consommation des psychotropes en France, et les risques liés à une mauvaise utilisation de ces médicaments, en particulier dans des populations fragiles, comme les femmes enceintes ou allaitantes, rend nécessaire l'amélioration de leur utilisation, conformément aux données scientifiques validées.

Les données extraites de cette méta-revue systématique de la littérature ont permis d'élaborer deux guides pratiques d'aide à la prescription des psychotropes pendant la grossesse et l'allaitement en soins premiers : le premier concernant la prise en charge de la dépression périnatale chez la femme enceinte et allaitante, le second concernant les modalités d'utilisation de chaque classe thérapeutique de psychotropes (antidépresseurs, thymorégulateurs, neuroleptiques, anxiolytiques et hypnotiques) chez la femme enceinte ou allaitante. Ces guides ont pour objectif d'accompagner le médecin généraliste dans ses prescriptions de psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante, afin d'en limiter la mauvaise utilisation.

Ils précisent les indications des médicaments, le cadre de prescription ainsi que les informations à délivrer à la patiente et les modalités du suivi.

Il convient de rappeler qu'une évaluation individuelle de la balance bénéfico-risque d'un traitement psychotrope dans cette population reste un élément majeur, indissociable de l'utilisation de ces guides.

Afin d'assurer une large diffusion de ces guides, la réalisation d'un site internet (Psychotropes.fr) va voir le jour. Destiné aux médecins généralistes dans le cadre de leur consultation, il s'agira d'un outil pratique d'aide à la prescription des psychotropes et à la prise en charge des principaux troubles psychiatriques en soins premiers.

Vu le 6/9/2016

Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale



Toulouse, le 6 sept. 2016

Vu, permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine de Purpan
D. CARRIÉ



VII. Bibliographie

1. M. BRIOT. RAPPORT sur le bon usage des médicaments psychotropes [Internet]. 2006 juin [cité 7 août 2015]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp>
2. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013 [Internet]. 2014 [cité 7 août 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>
3. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *L'Encéphale*. avr 2005;31(2):182-94.
4. C.Cohidon. Prévalence des troubles de santé mentale et conséquences sur l'activité professionnelle en France dans l'enquête « Santé mentale en population générale : images et réalités ». août 2007 [cité 7 août 2015]; Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2007/prevalence_sante_mentale/
5. Claire Sauvage, Valérie Féron, Sandrine Halfen. Recours à des psychothérapies ou des médicaments psychotropes chez les Franciliens Résultats du Baromètre santé 2010 de l'INPES - Google Scholar [Internet]. 2014 [cité 7 août 2015]. Disponible sur: https://scholar.google.fr/scholar?q=Recours+%C3%A0+des+psychoth%C3%A9rapies+ou+des+m%C3%A9dicaments+psychotropes+chez+les+Franciliens+R%C3%A9sultats+du+Barom%C3%A8tre+sant%C3%A9+2010+de+l%E2%80%99INPES&btnG=&hl=fr&as_sdt=0%2C5
6. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2009;65(8):839-46.
7. Béatrice BLONDEL, Morgane KERMARREC. Enquête nationale périnatale 2010 [Internet]. 2011 mai [cité 7 août 2015]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/enquete-nationale-perinatale-2010.html>
8. Satisfaction des généralistes sur la prise en charge des patients déprimés. Auteurs : Mercier A, Aubin Auger I, Stalnikiewicz B, Aulanier S, Kerhuel N, Boulnois C, Hermil JL, Czernichow P. *exercer* 2009;88:100-5 [Internet]. *exercer*, La Revue Française de Médecine Générale. [cité 26 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.exercer.fr>
9. Mercier A, Kerhuel N, Stalnikiewicz B, Aulanier S, Boulnois C, Bécet F, et al. [Obstacles to effective treatment of depression. A general practitioners' postal survey in the north-west region of France]. *L'Encéphale*. juin 2010;36 Suppl 2:D73-82.
10. FILLIETTE DEWAELE P, =Université du droit et de la santé Lille 2. Lille. FRA / com. Représentation globale et prise en charge de la dépression du post-partum : enquête auprès des médecins généralistes du Nord. 2009.

11. KEROMNES CHARREAU A, =Université de Bretagne Occidentale. Brest. FRA / com. Connaissances, difficultés et attentes des généralistes du Finistère face à la dépression du post-partum : enquête quantitative réalisée en 2007 auprès de 200 médecins généralistes finistériens. 2008.
12. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau J-P, Royen PV, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a Qualitative study among French GPs. *BMC Fam Pract.* 2011;12:99.
13. Becker L, Oxman A. Chapter 22: Overviews of reviews. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.10* (updated March 2011) [Internet]. Higgins JPT, Green S (editors); 2011. Disponible sur: www.cochrane-handbook.org.
14. Hartling L, Chisholm A, Thomson D, Dryden DM. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. *PloS One.* 2012;7(11):e49667.
15. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11(1):15.
16. Hartling L, Vandermeer B, Fernandes RM. Systematic reviews, overviews of reviews and comparative effectiveness reviews: a discussion of approaches to knowledge synthesis. *Evid-Based Child Health Cochrane Rev J.* juin 2014;9(2):486-94.
17. Silva V, Grande AJ, Martimbianco ALC, Riera R, Carvalho APV. Overview of systematic reviews - a new type of study: part I: why and for whom? *São Paulo Med J Rev Paul Med.* 2012;130(6):398-404.
18. Gopalakrishnan S, Ganeshkumar P. Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare. *J Fam Med Prim Care.* 2013;2(1):9-14.
19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
20. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J.* 14 déc 2010;182(18):E839-42.
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
22. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J.* 16 juill 2010;4:84-91.
23. Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews [Internet]. ESRC Methods Programme. 2006. Disponible sur: http://www.researchgate.net/profile/Mark_Rodgers4/publication/233866356_Guidance

on_the_conduct_of_narrative_synthesis_in_systematic_reviews_A_product_from_the_ESRC_Methods_Programme/links/02e7e5231e8f3a6183000000.pdf

24. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antenatal and Postnatal Mental Health: The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007 [cité 30 août 2016]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54487/>
25. SIGN 2012. Management of perinatal mood disorders.pdf [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign127.pdf>
26. SIGN 2013. Management of schizophrenia - pdf [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign131.pdf>
27. Council NH and MR. Clinical Practice Guidelines: Depression and related disorders – anxiety, bipolar disorder and puerperal psychosis – in the perinatal period [Internet]. 2012 [cité 30 août 2016]. Disponible sur: <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/ext06>
28. AFSSAPS 2006. Bon usage des médicaments dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte - pdf [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf
29. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance: Updated edition [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2014 [cité 30 août 2016]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305023/>
30. HAS. Guide ALD 23 troubles bipolaires.pdf [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf
31. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2015;(445):1-28.
32. ACOG 2012. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. | National Guideline Clearinghouse [Internet]. [cité 31 août 2016]. Disponible sur: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/12490>
33. Lanza di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol.* sept 2009;52(3):483-97.
34. Bascoul C FL. Psychotropes pendant la grossesse et l'allaitement : mise au point pratique [Psychotropic drugs during pregnancy and lactation: Development practice]. *Presse Médicale.* 2015;44(3):271-83.
35. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry.* oct 2009;31(5):403-13.

36. Sie SD, Wennink JMB, van Driel JJ, te Winkel AGW, Boer K, Casteelen G, et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2012;97(6):F472-476.
37. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry.* avr 2004;161(4):608-20.
38. [fiche_memo_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_177.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/fiche_memo_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_177.pdf) [Internet]. [cité 30 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/fiche_memo_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_177.pdf
39. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #18: use of antidepressants in nursing mothers. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* mars 2008;3(1):44-52.
40. Berle JØ, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev.* févr 2011;7(1):28-34.
41. McDonagh MS, Matthews A, Phillipi C, Romm J, Peterson K, Thakurta S, et al. Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* sept 2014;124(3):526-34.
42. Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol.* janv 2015;30(1):4-20.
43. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull.* mai 2010;36(3):518-44.
44. Galbally M, Roberts M, Buist A, Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* nov 2010;44(11):967-77.
45. Bellantuono C, Bozzi F, Orsolini L, Catena-Dell'Osso M. The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol.* nov 2012;27(6):534-9.
46. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics.* oct 2009;124(4):e547-556.
47. Broy P, Bérard A. Gestational exposure to antidepressants and the risk of spontaneous abortion: a review. *Curr Drug Deliv.* janv 2010;7(1):76-92.
48. di Scalea TL, Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression. *Expert Opin Pharmacother.* nov 2009;10(16):2593-607.
49. Simoncelli M, Martin B-Z, Berard A. Antidepressant Use During Pregnancy: A Critical Systematic Review of the Literature. *Curr Drug Saf.* 1 avr 2010;5(2):153-70.
50. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2013;127(2):94-114.

51. Barnes C, Mitchell P. Considerations in the management of bipolar disorder in women. *Aust N Z J Psychiatry*. août 2005;39(8):662-73.
52. Oyeboode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther*. juill 2012;135(1):71-7.
53. Chatillon O, Even C. La dépression de l'antepartum : prévalence, diagnostic, traitement. *L'Encéphale*. déc 2010;36(6):443-51.
54. Ryan D, Milis L, Misri N. Depression during pregnancy. *Can Fam Physician Médecin Fam Can*. août 2005;51:1087-93.
55. Antepartum Depressive Symptomatology Is Associated With Adve... : Psychosomatic Medicine [Internet]. LWW. [cité 18 juill 2016]. Disponible sur: http://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2001/09000/Antepartum_Depressive_Symptomatology_Is_Associated.17.aspx
56. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *N Engl J Med*. 9 févr 2006;354(6):579-87.
57. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: Relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juill 2012;69(7):715-21.
58. Gentile S. Pregnancy exposure to second-generation antipsychotics and the risk of gestational diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 1 déc 2014;13(12):1583-90.
59. Davies K. Evidence-based medicine: is the evidence out there for primary care clinicians? *Health Inf Libr J*. déc 2011;28(4):285-93.

VIII. Annexe

Annexe 1 : Caractéristiques des articles exclus et motifs d'exclusion

ARTICLES	Raisons de l'exclusion	Détails
Clinical issues in perinatal mental health: new developments in the detection and treatment of perinatal mood and anxiety disorders - 2005 - Austin M.P.	Critères d'inclusion	Absence de recommandations adaptées à la médecine générale
Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring - 2014 - Kristina M.	Critères d'inclusion	Etude portant uniquement sur la pharmacocinétique des psychotropes, pas de recommandations
Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication - 2013 - Lori E.	Critères d'inclusion	Absence de recommandations adaptées à la médecine générale
Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies - 2014 - Kenneth K.C.	Critères d'inclusion	Absence de recommandations adaptées à la médecine générale
Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from the Health Improvement Network - 2011 - Petersen I.	Type d'article	Etude de cohorte
Grossesse, allaitement et thymorégulateurs : éléments de décision et règles pour la pratique - 2006 - Even C.	Type d'article	Pas de méthode décrite, pas de revue systématique
Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation - 2004 - Gentile S.	Type d'article	Pas de revue systématique (un seul auteur), pas de recommandations
Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum - 2012 - Robinson G.E.	Critères d'inclusion	Absence de recommandations adaptées à la médecine générale
ISRS et grossesse : revue de la littérature - 2009 - Soufia M.	Type d'article	Pas de revue systématique, pas de recommandations
Antipsychotic drugs and breastfeeding - 2013 - Klinger G.	Type d'article	Pas de revue systématique, pas de recommandations

Annexe 2 : Edinburgh Postnatal Depression Scale (version française validée)

QUESTIONNAIRE EPDS :

Nous aimerions savoir comment vous vous sentez. Nous vous demandons de bien vouloir remplir ce questionnaire en sélectionnant la réponse qui vous semble le mieux décrire comment vous vous êtes sentie durant la semaine (c'est-à-dire sur les 7 jours qui viennent de s'écouler) et pas seulement au jour d'aujourd'hui.

Pendant la semaine qui vient de s'écouler :

1. J'ai pu rire et prendre les choses du bon côté

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

2. Je me suis sentie confiante et joyeuse, en pensant à l'avenir

- Autant que d'habitude
- Plutôt moins que d'habitude
- Vraiment moins que d'habitude
- Pratiquement pas

3. Je me suis reprochée, sans raisons, d'être responsable quand les choses allaient mal

- Oui, la plupart du temps
- Oui, parfois
- Pas très souvent
- Non, jamais

4. Je me suis sentie inquiète ou soucieuse sans motifs

- Non, pas du tout
- Presque jamais
- Oui, parfois
- Oui, très souvent

5. Je me suis sentie effrayée ou paniquée sans vraiment de raisons

- Oui, vraiment souvent
- Oui, parfois

Non, pas très souvent

Non, pas du tout

6. J'ai eu tendance à me sentir dépassée par les évènements

Oui, la plupart du temps, je me suis sentie incapable de faire face aux situations

Oui, parfois, je ne me suis pas sentie aussi capable de faire face que d'habitude

Non, j'ai pu faire face à la plupart des situations

Non, je me suis sentie aussi efficace que d'habitude

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

Oui, la plupart du temps

Oui, parfois

Pas très souvent

Non, pas du tout

8. Je me suis sentie triste ou peu heureuse

Oui, la plupart du temps

Oui, très souvent

Pas très souvent

Non, pas du tout

9. Je me suis sentie si malheureuse que j'en ai pleuré

Oui, la plupart du temps

Oui, très souvent

Seulement de temps en temps

Non, jamais

10. Il m'est arrivé de penser à me faire du mal

Oui, très souvent

Parfois

Presque jamais

Jamais

Les items 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 se cotent de 3 à 0.

Les items 1 et 2 se cotent de 0 à 3.

On considère une dépression périnatale avérée quand le score est supérieur ou égal à 11.

Nom, Prénom : LEFLOCH Pierre, ORTALA Bastien

Titre : Guide de la prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante en soins premiers : une méta-revue systématique.

Toulouse, le 29 septembre 2016,

Résumé : De plus en plus impliqué dans le suivi des femmes enceintes et allaitantes, le médecin généraliste (MG) est amené à prendre en charge les troubles psychiatriques touchant ces femmes. Néanmoins, certaines précautions existent dans cette population, sans qu'il existe de guide adapté à la pratique du MG pour l'aider. L'objectif principal de cette étude est de créer des algorithmes de prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante, en soins premiers en réalisant une méta revue systématique. Une revue systématique de méta-analyses, revues systématiques (méta-revue), et guides de bonnes pratiques, publiées entre 2002 et 2015, a été réalisée selon les recommandations PRISMA. PubMed, Cochrane et ISI Web of Science ont été explorés. Des grilles d'évaluation ont été utilisées pour apprécier la qualité des articles. Chaque étape a été réalisée indépendamment par deux chercheurs. Une synthèse narrative et un groupe d'experts en MG ont permis d'établir les algorithmes. Sur 3621 références retrouvées, trente-et-un articles ont été inclus. Durant la grossesse et l'allaitement, les médicaments à privilégier sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine pour les antidépresseurs, l'oxazepam pour les benzodiazépines, la chlorpromazine pour les neuroleptiques, le zolpidem et le zopiclone pour les hypnotiques. Concernant les thymorégulateurs, ils doivent être prescrits en seconde intention après les neuroleptiques, sous surveillance particulière. Les algorithmes établis visent à accompagner le MG lors de la consultation d'une femme enceinte ou allaitante présentant un trouble psychiatrique. Ils compléteront ainsi d'autres méta-revues sur la prise en charge des troubles psychiatriques en soins premiers.

Title: Guide for primary care psychotropic prescription for pregnant or breastfeeding woman: a systematic meta-review.

Abstract: As the general practitioner (GP) is more and more involved in the follow-up of the pregnant and breastfeeding women, he is engaged in diagnostics and management of psychiatric disorders affecting these women. Some precautions do exist in this specific population. There is no guide yet adapted for practice to help them. The objective is to create out algorithms of psychotropic management for the pregnant and breastfeeding woman, in primary care conducting a systematic meta review. A systematic review of meta-analyses, systematic reviews (meta-review), and clinical practices recommendations, published between 2002 and 2015, was conducted according to PRISMA's recommendations. PubMed, Cochrane and ISI Web of Science were explored. Standardized grids of evaluation were used to assess the articles quality. Each stage was done independently by two researchers. A narrative synthesis was done and a group of experts in family medicine elaborated the algorithms. Among 3621 references screened, this review includes thirty-one articles. During the pregnancy and breastfeeding, the drugs to be privileged are selective serotonin reuptake inhibitor for antidepressants, oxazepam for benzodiazepines, chlorpromazine for neuroleptics, zolpidem and zopiclone for the hypnotics. Concerning the thymoregulators, they must be prescribed in second intention after neuroleptics, under particular monitoring. The established algorithms aim at assisting GP during the consultation of a pregnant and breastfeeding woman presenting a psychiatric disorder. They will thus supplement other meta-reviews on the management of psychiatric disorders in primary care.

Mots-clés : femme enceinte, allaitante, psychotropes, prescription, guide, troubles psychiatriques,
Key-words: pregnant woman, breastfeeding, psychotropic drugs, prescription, guide, mental disorders

Discipline administrative : Médecine générale

UFR : Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France

Directeurs de thèse : Dr Julie DUPOUY, Dr Damien DRIOT