**Contraception pour les femmes atteintes de troubles psychiatriques**

**Contraception for Women With Psychiatric Disorders**

**Introduction**

Selon l'Enquête nationale de 2017 sur la consommation de drogues et la santé, la prévalence de la maladie mentale est plus élevée chez la femme que chez l’homme, et surtout chez les jeunes adultes de 18 à 25 ans.

Ces statistiques mettent en évidence la fréquence des troubles psychiatriques pendant les années de procréation chez la femme. Un élément essentiel des soins de santé mentale est l'aide à la décision en prévision d'événements majeurs de la vie tels que la grossesse et la parentalité.

Les psychiatres sont bien placés pour soutenir les femmes en encourageant la contraception jusqu'à ce que la grossesse soit désirée, en fournissant une éducation sur les effets des médicaments psychotropes sur la santé reproductive et en discutant de l'évolution de la maladie mentale tout au long de la procréation.

La contraception est une composante essentielle des soins de santé préventifs. Il existe de grandes disparités dans le taux de grossesses non désirées, avec des taux plus élevés chez les femmes non mariées, bénéficiant d'un faible soutien social et souffrant d’une maladie mentale. Une grossesse non désirée est associée à de nouveaux épisodes de troubles psychiatriques, y compris la dépression périnatale.

Les femmes présentant des symptômes dépressifs actuels ou passés ont une probabilité élevée de grossesse non désirée. Les troubles cognitifs, la capacité limitée d'évaluation des risques et une mauvaise compréhension de la physiologie sexuelle peuvent rendre ingérable une utilisation cohérente et correcte de la contraception.

Les grossesses non désirées posent des risques importants pour la santé des femmes dont la maladie mentale est mal maîtrisée. Une pharmacothérapie efficace peut être interrompue dès la conception, ce qui augmente le risque de récidive des symptômes psychiatriques. Même lorsque la pharmacothérapie est maintenue, la physiologie dynamique de la grossesse peut modifier les concentrations plasmatiques du médicament et compromettre l'efficacité. La période post-partum est associée à un risque élevé d'apparition de troubles de l'humeur chez les femmes sensibles aux changements hormonaux rapides.

L’objectif dans cette étude est de fournir aux cliniciens des informations pour améliorer la collaboration dans la prise en charge contraceptive des femmes souffrant de troubles psychiatriques, de gérer la maladie mentale pour maintenir la capacité de la femme à fonctionner de manière optimale, à s'adapter aux défis de la grossesse et à se préparer à la naissance.

**Méthodes**

Les auteurs ont effectué une recherche documentaire sur les contraceptifs pour les femmes souffrant de troubles psychiatriques dans PsycINFO, PubMed, Embase et Scopus. Ils ont inclus les termes de recherche suivants associés au terme de contraception : psychiatrie, dépression, anxiété, humeur, schizophrénie, trouble bipolaire, médicaments psychotropes, anticonvulsivants, antidépresseurs. Ils ont également recherché un trouble psychiatrique avec les termes contraception, acétate de médroxyprogestérone retard, progestatif et dispositif intra-utérin.

Les publications ont été sélectionnées par consensus des auteurs sur le fait que l’article fournissait des données étayant les soins fondés sur des preuves et pertinents pour les psychiatres qui traitent les femmes ayant besoin de contraception. Tous les auteurs ont participé à l'élaboration du document de consensus par un examen itératif de l'ébauche et l'intégration de la littérature interdisciplinaire.

**Résultats**

Des études ont été retrouvés pour :

* Contraceptifs réversibles à action prolongée (CRAP):
* Contraceptifs hormonaux combinés (CHC) :
* Méthodes de barrière : Les préservatifs masculins et diaphragme vaginal
* Contraception d'urgence
* Stérilisation permanente : salpingectomie bilatérale

**Contraception et symptômes de l'humeur**

L'impact des contraceptifs hormonaux sur le risque d'apparition de la dépression est un sujet complexe sans consensus. Les auteurs d'une étude danoise basée sur la population ont rapporté que les utilisatrices de contraceptifs hormonaux avaient un risque relatif accru d'initier un traitement antidépresseur. L'ampleur de l'association était environ deux fois plus élevée chez les adolescents et plus élevée avec les préparations de pilules progestatives qu'avec COC .La période de risque a culminé à 6 mois et a diminué par la suite. Les mêmes auteurs ont évalué le risque de tentatives de suicide et d'achèvement chez les femmes de 15 à 33 ans suivies pendant 8 ans.

Comparé aux femmes qui n'ont jamais utilisé de contraceptifs hormonaux, le risque relatif était deux fois plus élevé pour les tentatives et trois fois plus élevé pour les suicides. Une découverte importante a été que le temps écoulé entre l'utilisation de la contraception hormonale et les tentatives de suicide a atteint son maximum après 2 mois.

Cette observation démontre la pertinence clinique du suivi des symptômes de l'humeur et de la suicidalité peu de temps après le début de la contraception pour identifier les femmes vulnérables.

Une étude prospective a été menée pour suivre les symptômes psychologiques chez les femmes après l'initiation d’ADMP ou des COC par rapport aux femmes qui utilisaient une contraception non hormonale sur une période de 2 ans. Les relations longitudinales entre les symptômes et l'utilisation de la contraception ont été ajustées en fonction de l'âge, du nombre de visites et des symptômes de base. Les COC protégeaient contre la nervosité et les modifications de l'humeur; L’ADMP protégeait aussi contre les modifications de l'humeur.

Un effet protecteur de l'utilisation de contraceptifs hormonaux contre la dépression a été observé chez les femmes âgées de 25 à 34 ans. Les utilisateurs de CHC avaient des niveaux moyens de symptômes dépressifs inférieurs et étaient beaucoup moins susceptibles de déclarer une tentative de suicide au cours de l'année précédente.

L'association protectrice avec les symptômes dépressifs a également été trouvée chez les femmes utilisant des contraceptifs progestatifs seuls.

Les utilisateurs de CO actuels ou à vie ont été comparés aux utilisateurs non-CO pour la survenue de troubles dépressifs. Bien qu'un risque élevé de troubles dépressifs à vie parmi les utilisateurs de CO a été trouvé dans les analyses brutes, il n'était pas significatif dans les modèles ajustés. Aucune relation temporelle significative entre l'utilisation de CO et la dépression n'a été trouvée.

Dans un important essai randomisé contrôlé par placebo, les femmes ont été randomisées pour recevoir un COC ou un placebo pendant trois cycles. L'utilisation de COC était associée à des augmentations faibles mais statistiquement significatives des scores moyens d'anxiété, d'irritabilité et de modification de l'humeur pendant la phase inter menstruelle; cependant, une amélioration significative de la dépression a été observée au cours de la période prémenstruelle. La proportion de femmes ayant signalé une détérioration de l'humeur cliniquement significative ne différait pas entre les participants traités avec un COC (24,1%) ou ceux qui ont reçu un placebo (17,0%). Les auteurs ont conclu que des sous-groupes de femmes souffrent d'effets secondaires liés aux COC et que d'autres subissent un changement d'humeur bénéfique au cours de la phase prémenstruelle. La variabilité des expériences des femmes limite les généralisations concernant l’impact des CHC sur les symptômes psychiatriques.

Dans un essai randomisé contrôlé par placebo chez des adolescents traités par un COC ou un placebo pour la dysménorrhée, l'échelle moyenne du centre d'épidémiologie de la dépression (CES-D) a été utilisée pour évaluer le changement de symptômes après 3 mois. L’aspect intéressant de cette étude était qu'un sous-groupe de 11 femmes présentant des noyaux de symptômes dépressifs élevés, qui ont été traités avec des COC se sont améliorés. De plus, les types et fréquences des effets secondaires rapportés par un adolescent traité par placebo étaient similaires à ceux rapportés par les adolescents traités par COC.

**Mécanismes des effets de la contraception hormonale sur l'humeur**

L'existence d'un groupe de femmes particulièrement vulnérables aux troubles de l'humeur lors de fluctuations hormonales a été établie. Les événements reproductifs chez la femme sont associés à une probabilité accrue de symptômes psychiatriques, le plus souvent de dépression. Il n'a pas été établi si ces femmes sont également susceptibles de développer une dépression avec l'initiation de contraceptifs hormonaux.

L'expérience des femmes qui présentent des symptômes de l’humeur pendant le traitement par CHC a incité les chercheurs à envisager des mécanismes explicatifs. Des neurostéroïdes périphériques, qui traversent la barrière hémato-encéphalique ont été impliqués.

Il a été démontré que les COC diminuent considérablement les concentrations plasmatiques de neurostéroïdes par suppression des stéroïdes précurseurs chez les femmes en bonne santé sans troubles de l'humeur ou anxieux; cependant, aucun changement des symptômes psychiatriques n'a été observé. Dans une étude, des femmes ayant des antécédents de troubles de l'humeur induite par les COC ont participé à un essai contrôlé randomisé en double aveugle pour les remettre en question avec des COC ou un placebo. Au cours de la dernière semaine de traitement, les utilisatrices de COC avaient des scores plus élevés pour les symptômes dépressifs, des oscillations d'humeur et la fatigue que les utilisatrices de placebo.

Une autre constatation notable est que bien que toutes les participantes aient déjà connu une détérioration de l'humeur avec l'utilisation de COC, seulement un tiers des femmes ont eu une détérioration de l'humeur avec le traitement par COC au cours de l'étude.

La voie de régulation immunitaire de la kynurénine a été évaluée chez les femmes traitées avec des CO par rapport aux femmes non traitées. Un rapport plus faible de l'acide kynurénique neuroprotecteur à la 3-hydroxykynurénine neurotoxique et à l'acide quinolinique et une concentration plus élevée de protéine C-réactive ont été trouvé chez les femmes traitées au CO par rapport aux femmes non traitées. L'association entre l'utilisation de CO et la réduction de l'acide kynurénique peut contribuer à l'association entre l'utilisation de CO et la dépression chez les femmes vulnérables.

**Contraception pour les femmes atteintes de troubles psychiatriques**

Les effets globaux de la contraception hormonale sur l'humeur étaient faibles et aucune preuve n'a été trouvée que l'un de ces traitements hormonaux aggrave les symptômes dépressifs. De même, dans une revue de 17 études en double aveugle contrôlées par placebo portant sur le traitement par la fluoxétine pour la dépression majeure ou la boulimie, la combinaison de CO avec la fluoxétine par rapport à la fluoxétine seule n'a pas changé de manière significative les scores de dépression tout au long de l'essai.

Les auteurs d'une revue systématique ont conclu que l'utilisation de CO, de DIU au lévonorgestrel et de l’ADMP chez les femmes souffrant de troubles dépressifs ou bipolaires n'était pas associée à des résultats psychiatriques moins bons que chez les femmes n'utilisant aucun contraceptif hormonal. Les femmes atteintes de troubles bipolaires ont bien toléré le DIU. Près de 90% des femmes qui ont choisi un DIU contenant du lévonorgestrel ou du cuivre ont continué à l’utiliser pendant au moins 12 mois. Les taux de complications et d'hospitalisations psychiatriques ne différaient pas chez les femmes utilisant le DIU, l’ADMP ou les méthodes de stérilisation. Dans une étude portant sur des femmes traitées pour un trouble lié à l'usage d'opioïdes, les grossesses non désirées étaient courantes (61,2%) et près de la moitié des femmes n'utilisaient pas de contraception.

Les obstacles aux services de santé reproductive comprenaient la crainte d'être jugé, de perdre la garde des enfants, le coût et le transport. La majorité des participantes ont exprimé leur intérêt à recevoir des services de santé reproductive. Cependant, les femmes qui ont des troubles liés à l'utilisation de substances en plus d'autres maladies psychiatriques sont moins susceptibles de recevoir des contraceptifs sur ordonnance que les femmes sans cette comorbidité.

Dans une étude utilisant la base de données nationale de l'administration des anciens combattants évaluant les femmes souffrant de troubles psychiatriques, de toxicomanie, les deux diagnostics et aucun diagnostic, les femmes atteintes de maladie mentale étaient aussi susceptibles que les femmes sans diagnostic de recevoir une prescription de contraception. En revanche, les femmes souffrant de troubles liés à l'usage de substances (avec ou sans maladie mentale concomitante) étaient significativement moins susceptibles de recevoir une ordonnance pour un contraceptif que les femmes n'ayant ni l'un ni l'autre diagnostic.

Les femmes atteintes de schizophrénie ont plus de partenaires sexuels à vie et des taux plus élevés de rapports sexuels forcés, de grossesses non désirées et d'avortements par rapport aux femmes de la population générale. Les symptômes de distractibilité, de désorganisation, de comportement impulsif et de consommation de substances peuvent compromettre l'utilisation cohérente ou correcte des contraceptifs. Les méthodes qui ne nécessitent pas la réalisation d'une action pour une efficacité optimale, telles que les CRAP, sont préférables pour les femmes confrontées à des circonstances de vie difficiles. Les femmes traitées avec des antipsychotiques retard à action prolongée peuvent également bénéficier d'injections concomitantes de l’ADMP; cependant, nous n'avons pu trouver aucune publication sur cette pratique. L'adhésion aux schémas psychotropes et contraceptifs est un défi à la fois dans la pratique psychiatrique et gynécologique.

Les femmes souffrant de troubles psychiatriques sont susceptibles d'avoir d'autres comorbidités médicales qui affectent les recommandations en matière de contraception. Les contraceptifs contenant des œstrogènes augmentent le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes souffrant d'hypertension et de tabagisme. Le tabagisme est plus courant chez les personnes atteintes de maladie mentale que dans la population générale. Le risque de morbidité cardiovasculaire avec l'utilisation de COC chez les fumeurs augmente avec l'âge et le tabac. Pour les femmes plus âgées qui fument>15 cigarettes par jour, le risque pour la santé est inacceptable, selon les critères d'éligibilité médicale pour l'utilisation de contraceptifs. Les progestatifs seuls ou les CRAP sont les méthodes de choix pour les femmes atteintes de ces conditions.

**Médicaments psychotropes et contraception**

Une revue récente comprenait des études sur les ISRS, les tricycliques, le bupropion, les antipsychotiques atypiques et les benzodiazépines. Aucune différence dans les taux de grossesse non désirée n'a été trouvée pour la combinaison de CHC avec ou sans médicament psychotrope, ou inversement, dans les résultats des traitements psychotropes lorsqu'ils sont administrés avec ou sans CHC.

Les concentrations plasmatiques de clozapine augmentent lorsqu'elles sont associées à des contraceptifs hormonaux, y compris l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel, en raison de réductions associées des activités des enzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2C19 et 3A4. Des effets secondaires importants tels qu'une hypotension, une sédation, des tremblements et des nausées ont été rapportés. Les doses doivent être parallèles au schéma contraceptif et être réduites pendant la phase hormonale active, lorsque la concentration plasmatique de clozapine peut être multipliée par deux ou trois par rapport à la phase sans hormone. Le DIU, l'implant ou l’ADMP, qui ne subissent pas le métabolisme hépatique de premier passage des COC, sont des méthodes préférables.

Le traitement au COC diminue les concentrations sériques de lamotrigine et d'acide valproïque. Dans une étude croisée en double aveugle contrôlée versus placebo chez des patients épileptiques, les femmes ont été traitées par lamotrigine et randomisées pour recevoir un traitement avec un COC ou un placebo. La concentration sérique moyenne de lamotrigine après un traitement par placebo était 84% plus élevée qu'après un traitement par COC. Les femmes épileptiques ont développé des convulsions pendant la période de traitement de 21 jours avec l'éthinylestradiol et une toxicité pendant la semaine sans hormone; cependant, l'effet de ces concentrations de lamotrigine à évolution rapide sur la stabilité de l'humeur n'a pas été déterminé.

Le régime de 21 jours avec l'éthinylestradiol crée des concentrations qui peuvent être évitées par un traitement avec un traitement COC monophasique continu sans période de pilule inactive. Les mesures de la concentration sérique de la lamotrigine doivent être effectuées après au moins 7 jours d'éthinylestradiol pour atteindre une valeur à l'état d'équilibre.

L'éthinylestradiol augmente également la clairance de l'acide valproïque, principalement par le biais de multiples enzymes. Le traitement par l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer a été déconseillé. Lorsque l'acide valproïque est prescrit aux femmes souffrant de troubles psychiatriques, des méthodes de contraception hautement efficaces, telles que les CRAP, sont recommandées.

La lamotrigine et la carbamazépine induisent la production de globuline de liaison aux hormones sexuelles, qui lie étroitement les progestatifs, réduit la concentration de progestatif libre et augmente le risque d'échec de la contraception. La carbamazépine et l'oxcarbazépine induisent le système CYP3A4 et augmentent la clairance des stéroïdes contraceptifs, ce qui peut entraîner une grossesse non désirée. Les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel se sont avérées inférieures d'environ 50% chez les femmes traitées par la carbamazépine par rapport aux femmes non traitées. Les CHC et les préparations de pilules progestatives ne sont pas recommandés pour les femmes traitées par la carbamazépine.

L'efficacité du dispositif transdermique et de l'anneau vaginal est également réduite par la carbamazépine. L'implant sous-cutané est acceptable et le DIU et l’ADMP sont recommandés.

**Conclusion**

La dépression est un trouble courant chez les femmes en âge de procréer pour lesquelles les contraceptifs sont prescrits. L'ampleur de l'association entre l'utilisation de la contraception et la dépression est variable d'une étude à l'autre, avec des rapports faisant état d'avantages et de risques substantiels.

Bien que la variabilité dans la littérature soit courante, des études cliniques et des essais randomisés contrôlés par placebo chez des femmes atteintes de troubles psychiatriques ont généralement rapporté des taux similaires ou inférieurs de symptômes de l'humeur chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux par rapport aux non utilisatrices. Cependant, il est clair que certaines femmes traitées avec des contraceptifs hormonaux développeront une humeur dysphorique. Bien qu'une contribution causale à l'apparition des symptômes n'ait pas été établie, la pertinence clinique de ces résultats est que la réponse d'une femme individuelle au traitement contraceptif hormonal n'est pas prévisible. Bien que le risque soit faible, le potentiel de développement de symptômes psychiatriques doit être inclus dans la discussion du profil de risque du CHC, qui offre la possibilité de recevoir des instructions.

L'éducation des femmes en âge de procréer sur la dépression et le dépistage des troubles dépressifs est une composante essentielle des soins aux femmes en bonne santé. La surveillance précoce après l’initiation des effets secondaires offre la possibilité d'une intervention précoce et d'une utilisation continue d'une contraception efficace.

Les questions importantes et non résolues sont de savoir si le traitement antidépresseur empêche l'apparition de symptômes de l'humeur chez les femmes qui commencent à prendre un contraceptif hormonal, et la vitesse à laquelle la dépression répond à la pharmacothérapie ou à la psychothérapie. Des méthodes de communication simples et claires pour répondre aux besoins en matière de santé sexuelle et de contraception des femmes atteintes de maladie mentale grave sont nécessaires.

Dr Ouhamou Mina

Résidente en psychiatrie

CHU Agadir

Mars 2021