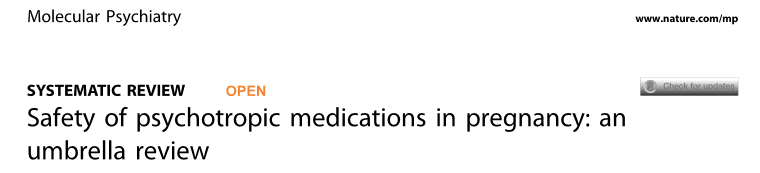
**La sécurité des médicaments psychotropes pendant la grossesse : une revue systématique**



**I-INTRODUCTION :**

L'évaluation des risques et des bénéfices de l'utilisation des médicaments psychotropes pendant la grossesse est un défi mondial, créant une incertitude parmi les professionnels de santé.

Bien que les troubles mentaux soient fréquents chez les femmes enceintes et que les psychotropes soient souvent prescrits, des préoccupations persistent concernant la sécurité maternelle et fœtale, ainsi que les effets neurodéveloppementaux à long terme.

Les preuves existantes sur la sécurité de ces médicaments pendant la grossesse sont encore inconsistantes, ce qui rend difficile la formulation de recommandations claires pour les cliniciens. Alors que la compréhension des impacts des médicaments psychotropes s'améliore, il est également crucial de considérer les effets néfastes des maladies psychiatriques non traitées sur le développement fœtal et les résultats obstétricaux. Par conséquent, des décisions individualisées sont préconisées.

En raison des limitations éthiques entourant les essais contrôlés randomisés (ECR) dans cette population, il est nécessaire de se tourner vers des études observationnelles pour évaluer les effets adverses potentiels des médicaments psychotropes pendant la grossesse.

**II-METHODES :**

Cette étude a suivi un protocole prédéfini accessible en ligne et a respecté les lignes directrices PRISMA 2020 pour les revues systématiques. Une recherche a été effectuée dans les bases de données PubMed, Scopus et PsycINFO pour identifier des revues systématiques avec méta-analyses d'études observationnelles concernant l'utilisation de médicaments psychotropes pendant la grossesse et leurs effets sur la santé.

Le processus d'inclusion s'est déroulé en deux étapes : d'abord, les titres et résumés ont été analysés, puis les textes complets des articles éligibles ont été examinés. Les études retenues ont été évaluées pour leur qualité à l'aide des outils AMSTAR 2 et Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec R, en extrayant la taille d'effet ajustée pour chaque association des études individuelles. Les associations ont été classées selon leur force (convaincante, hautement suggestive, suggestive ou faible) en fonction de la taille de l'échantillon et de la présence de biais. Des analyses de sensibilité ont été menées pour vérifier la robustesse des résultats.

**III-RESULTATS :**

**Recherche de la Littérature**

* **Enregistrements** : 2748 enregistrements ont été identifiés après suppression des doublons.
* **Exclusions** : 2486 ont été exclus lors de l’analyse des titres et résumés, et 241 à l’évaluation des textes complets.
* **Inclusions** : Au final, 21 méta-analyses ont été retenues, englobant 17 290 755 participants.

**Caractéristiques des Études**

* **Types d'Études** : Les méta-analyses ont examiné 66 associations, comprenant 242 estimations individuelles provenant de 206 études de cohorte et 36 études cas-témoins.
* **Qualité** :
  + 1 méta-analyse (5 %) a été jugée de qualité élevée.
  + 12 (57 %) de qualité faible.
  + 8 (38 %) de qualité critiquement faible.
* **Statistiques** :
  + Nombre médian d’études par méta-analyse : 3,5 (IQR 2–4).
  + Nombre médian de participants : 122 775 (IQR 19 537,5–1 073 324).

**Résumé des Associations**

Parmi les 66 associations méta-analytiques, 22 (33 %) ont montré un effet statistiquement significatif (P ≤ 0,05) selon des modèles à effets aléatoires, cependant aucune n'a atteint P ≤ 10⁻⁶. Quarante-six associations méta-analytiques (69 %) incluaient plus de 1000 cas. Vingt et une associations méta-analytiques (32 %) ont présenté une grande hétérogénéité (I² > 50 %), et 8 (12 %) avaient un intervalle de prédiction à 95 % excluant la valeur nulle. De plus, des effets de petite étude ont été trouvés pour quatre (6 %), et un biais d'excès de signification a été trouvé pour trois associations méta-analytiques (5 %). Cinq associations (8 %) ont montré des preuves suggestives (Classe III), 16 (24 %) ont montré des preuves faibles (Classe IV), et 45 (68 %) n'ont montré aucune preuve (non significatif). Un résumé détaillé de la classification du niveau de preuve est présenté dans le Supplément eTable 7. Dans les sections suivantes, nous décrivons principalement les associations de preuves faibles (Classe IV) et supérieures.

**Force des Preuves pour les Associations entre Médicaments Psychotropes et Effets Adverses sur la Santé**

1. **Antidépresseurs** : Il y avait 50 associations dans cette classe de médicaments psychotropes. Aucune association n'a présenté de preuves de Classe I ou II, tandis que 16 (voir Tableau 2, Supplément eTable 7) ont présenté des preuves suggestives (Classe III) ou faibles (Classe IV).
   * **Preuves de Classe III** :
     1. Naissance prématurée [tout trouble mental (eOR 1.62 [IC à 95 % : 1.24–2.12]) ou dépression (1.65 [1.34–2.02]) recevant des antidépresseurs durant n'importe quel trimestre de grossesse].
     2. Petit pour le terme [femmes enceintes avec dépression recevant un ISRS durant n'importe quel trimestre (1.50 [1.19–1.90])].
     3. Malformations congénitales majeures (1.24 [1.09–1.40]) ou malformations cardiaques (1.28 [1.11–1.47]) chez les femmes enceintes avec dépression ou anxiété recevant de la paroxétine durant le premier trimestre.
   * Les analyses de sensibilité par type d'étude (restriction aux cohortes) ou par études ajustées n'ont pas modifié la crédibilité de ces associations.
   * **Preuves de Classe IV** : Émergence de preuves faibles concernant l'autisme chez les enfants de femmes enceintes avec tout trouble mental recevant des antidépresseurs (ou spécifiquement des ISRS) durant n'importe quel trimestre de grossesse. Les associations sans effets statistiquement significatifs sont présentées dans les eResults.
2. **Stabilisateurs de l'Humeur** : Parmi les huit associations dans cette classe de médicaments psychotropes, aucune association n'a présenté de preuves de Classe I, II ou III. Cinq associations (voir Tableau 3, Supplément eTable 7) ont présenté des preuves faibles (Classe IV) :
   * Malformations cardiaques et malformations congénitales chez les femmes enceintes avec un trouble bipolaire recevant du lithium durant le premier trimestre (eOR 1.88 [IC à 95 % : 1.26–2.81], 1.97 [1.38–2.79]) ou durant n'importe quel trimestre (1.84 [1.21–2.78], 1.94 [1.19–3.17]).
   * Naissance prématurée chez les femmes enceintes avec un trouble bipolaire recevant du lithium durant n'importe quel trimestre (1.91 [1.01–3.63]). Les associations sans effets statistiquement significatifs sont présentées dans les eResults.
3. **Antipsychotiques** : Aucune association n'a présenté des preuves de Classe I, II ou III. Il y avait des preuves faibles (Classe IV) pour des déficits neuromoteurs chez les enfants de femmes enceintes avec tout trouble mental recevant des antipsychotiques durant n'importe quel trimestre de grossesse.
4. **Benzodiazépines** : Aucune des cinq associations dans cette classe de médicaments psychotropes n'a eu d'effet statistiquement significatif.
5. **Thérapie de Maintien aux Opioïdes** : Aucune des deux associations dans cette classe de médicaments psychotropes n'a eu d'effet statistiquement significatif.

### **IV- Discussion**

Dans cette étude, ils ont examiné les risques d'effets adverses associés à l'utilisation de médicaments psychotropes pendant la grossesse. Les résultats montrent qu'aucune des 66 associations analysées n'a atteint un niveau de preuve convaincant ou hautement suggestif. Bien que certaines associations aient été jugées suggestives, elles présentent généralement de petites tailles d'effet et des preuves faibles.

Évaluer les risques et bénéfices liés à l'utilisation de psychotropes pendant la grossesse est complexe. Les troubles mentaux sont courants chez les femmes enceintes, et l'interruption du traitement peut entraîner des rechutes graves. Parallèlement, l'absence de traitement peut également nuire au développement fœtal. Les risques associés à des maladies psychiatriques non traitées doivent donc être pris en compte lors de la prise de décision sur la médication.

La majorité des méta-analyses incluses dans cette revue ont été jugées de qualité faible ou critiquement faible, soulevant des questions sur la fiabilité des résultats. Les biais potentiels et les confusions dues à des facteurs tels que la gravité des symptômes n'ont pas toujours été contrôlés, ce qui complique l'interprétation des données.

Le manque d'essais contrôlés randomisés (ECR) sur cette population est principalement dû à des considérations éthiques. Par conséquent, bien que les études observationnelles soient essentielles, elles sont limitées par leur capacité à établir des relations causales précises.

Dans la pratique clinique, il est recommandé aux professionnels de santé de faire preuve de prudence en évaluant les risques associés à l'utilisation de psychotropes durant la grossesse. Chaque décision devrait être individualisée, tenant compte des antécédents médicaux et des besoins spécifiques de la patiente.

Bien que certaines associations soient suggérées, les preuves actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions définitives concernant la sécurité des médicaments psychotropes pendant la grossesse. Il est crucial de mener des recherches supplémentaires, mieux conçues et rigoureuses, pour éclairer les décisions cliniques et améliorer les résultats de santé pour les mères et les bébés.

**V-Forces et Limites :**

Cette étude présente plusieurs forces, notamment une large portée d'analyse avec l'inclusion de nombreuses méta-analyses, ce qui permet d'obtenir une vue d'ensemble des associations entre les médicaments psychotropes et les effets indésirables pendant la grossesse. De plus, la méthodologie rigoureuse utilisée pour la sélection des études contribue à la validité des résultats.

Cependant, elle comporte également des limites. L'absence d'essais contrôlés randomisés (ECR) limite la capacité à établir des relations causales. La qualité variable des méta-analyses, souvent jugées faible ou critiquement faible, soulève des préoccupations sur la fiabilité des conclusions. De plus, les biais potentiels et les facteurs de confusion, tels que la gravité des troubles mentaux, n'ont pas toujours été pris en compte, ce qui peut affecter les résultats. Ces forces et limites soulignent l'importance de poursuivre les recherches pour mieux comprendre l'impact des médicaments psychotropes durant la grossesse.

### **VI- CONCLUSIONS :**

Cette revue systématique a démontré que les résultats sanitaires indésirables associés à l'utilisation de médicaments psychotropes pendant la grossesse sont soutenus par des preuves suggérant au mieux, sans qu'aucune association ne soit étayée par un niveau de preuve convaincant ou hautement suggestif. Les données de sécurité provenant de personnes enceintes atteintes d'autres conditions (par exemple, l'épilepsie) peuvent être utilisées pour éclairer la prescription de médicaments pour lesquels il n'existe pas de données disponibles provenant de populations atteintes de troubles mentaux.

**Dr Ez-zahir Fatima Ezzahra**

**CHU Souss Massa**

**Septembre 2025**