

Quelques années après leur mise sur le marché

Cet article a été publié en anglais dans le numéro 76 (janvier-février 2010) de la *Therapeutics letter*², publication indépendante du département de pharmacologie et thérapeutique de l'Université de Colombie britannique (Canada), sous le titre : *Are antidepressants safe in pregnancy? A focus on SSRIs*. La conclusion des auteurs canadiens est formelle : balance bénéfique/risque défavorable...

Comme pour tous les exemplaires de la *Therapeutics letter*, cette synthèse a fait l'objet de la relecture de 55 experts psychiatres et généralistes afin de corriger d'éventuelles incohérences et de vérifier que l'information – fond et forme – correspondait bien à l'approche clinique du problème.

Antidépresseurs et grossesse

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

Catherine a pris de la paroxétine (20 mg par jour) il y a 3 ans à l'âge de 32 ans pour une dépression survenue après un divorce difficile. Elle ne l'a pris que pendant 2 semaines parce qu'elle se sentait énervée. L'épisode dépressif s'est terminé après 6 semaines. Elle s'est remariée et elle et son nouveau mari envisageaient d'avoir des enfants au moment même où elle a découvert qu'elle était enceinte de 2 mois. Elle ressent maintenant les mêmes symptômes qu'il y a 3 ans et demande à son médecin de famille si elle ne devrait pas prendre un antidépresseur. Quelles sont les données factuelles sur ce point ?

En Colombie Britannique, la prescription durant la grossesse des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme antidépresseurs a plus que doublé, passant de 2 % en 1998 à 5 % en 2001 [1]. La situation est identique au Québec pour la même période [2]. Parmi les patients inscrits dans 7 plans de santé aux États-Unis (n = 118 935), cette même prescription est passée de 2 % en 1996 à 8 % en 2004-2005 [3].

La dépression est-elle fréquente durant la grossesse ?

La grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque de dépression [4]. Une revue systématique

a estimé la prévalence ponctuelle de la dépression entre 3,1 % et 4,9 % par trimestre, 7,5 % des femmes ayant un nouvel épisode caractérisé de dépression durant la totalité de la grossesse [4]. Aux États-Unis, une enquête nationale représentative a trouvé des taux similaires de dépression chez les femmes enceintes et non enceintes (5,6 % vs 8,1 %) [5].

A-t-elle alors des effets délétères ?

Elle est associée à l'augmentation de la prématurité, du petit poids de naissance, de faible score d'Appgar, à la nécessité de soins intensifs néonataux, à l'hypertension gestationnelle avec prééclampsie, aux accouchements nécessitant une assistance technique, à la dépression du post-partum, à une mauvaise alimentation, au tabagisme, à la consommation d'alcool et de drogues [6]. Cependant, les études citées précédemment n'ont pas réussi à déterminer si ces effets délétères sont la conséquence de la dépression ou s'il s'agit d'une simple association de la dépression à des facteurs tels que la pauvreté, de mauvaises conditions de vie, le manque de soutien social et des grossesses antérieures difficiles.

Quels sont les avantages des ISRS pour la mère ?

Aucun essai contrôlé randomisé (ECR) n'a apporté de preuves de leur intérêt. Aucun ECR n'a comparé les résultats durant la grossesse des ISRS avec ceux de traitements non médicamenteux, d'aucun traitement ou d'autres antidépresseurs. Une étude de cohorte fréquemment citée (n = 201) a comparé l'arrêt des antidépresseurs durant au moins 1 semaine avec leur

1. Traduction-adaptation J.-P. Vallée, rédacteur en chef de *Médecine*, avec la permission de J.M. Wright, co-auteur et éditeur de la *Therapeutics letter*.

2. La *Therapeutics letter* s'appuie sur l'analyse critique des données factuelles issues en priorité des essais contrôlés, donc à des patients semblables à ceux qui ont été inclus dans les essais, ce qui ne permet pas nécessairement de les extrapoler à d'autres patients. *Therapeutics Initiative* a le soutien financier du ministère de la santé de Colombie britannique. La *Therapeutics letter* est en accès libre et gratuit sur www.ti.uhn.ca

utilisation continue durant la grossesse [7]. La durée moyenne de la dépression avant la grossesse était supérieure à 15 ans, 43 % des participantes ont rechuté pendant la grossesse, parmi lesquelles 31 % des utilisatrices et 68 % de celles qui avaient arrêté le traitement. Les auteurs ne rendent pas compte des réactions éventuelles à l'arrêt du traitement, aucun protocole ne décrit une réduction progressive de la dose et le moment des rechutes suggère plutôt de nombreux effets de sevrage que des rechutes vraies. La qualité de vie, les capacités d'action, la gravité et le nombre total des effets indésirables, les conséquences sur les données à la naissance ne sont pas davantage décrits.

Le biais de publication a conduit à des estimations de l'efficacité des ISRS exagérées d'environ un tiers dans les dépressions des adultes en dehors de la grossesse [8]. Les ISRS n'ont pas montré de différence avec le placebo dans les formes cliniques légères ou modérées de la dépression [9]. Une méta-analyse comparant traitements médicamenteux et non médicamenteux de la dépression n'a trouvé aucune différence globale ; les ISRS étaient plus efficaces que la psychothérapie mais c'était cliniquement non significatif et la psychothérapie était aussi efficace dans les formes les plus sévères aussi bien que les plus légères [10].



Quels sont les avantages pour le nourrisson ?

Huit études de cohorte avec cas-contrôles ont comparé le traitement par antidépresseurs à l'absence de traitement chez les femmes souffrant de dépression. Trois analysaient des bases de données administratives, deux en Colombie Britannique [1, 11] et une dans la population d'un plan de santé aux États-Unis, *Group Health* [12]. Les cinq autres études étaient essentiellement cliniques ($n = 44\ 107$) [13-17]. Aucune de ces études ne fournit une quelconque preuve que l'utilisation des ISRS améliore la santé des nourrissons.

- La **mortalité** n'a pas été examinée.
- La nécessité de **soins intensifs** en période néonatale ne diffère pas significativement ($n = 268$; 4 études) : 16,6 % dans le groupe ISRS vs 8,6 % dans le groupe aucun médicament.
- Le **poids à la naissance** ne diffère pas non plus significativement ($n = 2\ 279$; 6 études) : moyenne 3,36 kg dans le groupe ISRS vs 3,53 kg aucun médicament.
- Il y avait plus de **naissances avant terme** dans le groupe ISRS ($n = 548$; 3 études) : 11,8 % vs 4,7 %, RR = 2,2 (1,2-4,1), NNH = 14 ;

- et plus d'enfants ayant une **détresse respiratoire à la naissance** ($n = 1\ 743$; 2 études) : 12,4 % vs 8,2 %, RR = 1,6 (1,2-2,1), NNH = 24.

Quels sont les inconvénients pour le fœtus ?

Interruptions de grossesse

L'utilisation des ISRS a été associée à plusieurs avortements spontanés dans une analyse de cohorte des femmes qui ont contacté un service d'information génétique ($n = 1\ 874$) [18] et dans une méta-analyse de 6 études de cohorte [19].

Malformations cardiaques

La paroxétine est le seul des ISRS qui soit l'objet réitéré d'avertissements de risques tératogènes. Une méta-analyse GSK de 14 études d'observation de 2008 (10 analyses de cohorte contrôlée et 4 études cas-témoins) a constaté une augmentation des malformations cardiaques : RR = 1,5 (1,2-1,8), NNH ~ 200, et des malformations de toute nature : RR = 1,2 (1,1-1,4) [20]. Ces effets ont été globalement retrouvés quels que soient les contextes et les méthodes de recherche.

Un effet de classe semble probable. Dans un suivi de 8 ans au Danemark de toutes les naissances, 0,9 % des femmes qui avaient eu au moins 2 ordonnances d'ISRS durant la grossesse ($n = 1\ 370$) avaient des nourrissons atteints de malformation cardiaque septale, versus 0,5 % des femmes non exposées ($n = 493\ 113$) : OR = 2,0 (1,1 à 3,5), NNH = 246 [21]. Le risque s'élevait dès la première prescription : OR = 4,7 (1,7 à 12,7), NNH = 62, par rapport à aucune exposition. Le citalopram, la sertraline et tous les ISRS ont été impliqués.

Dans un centre de soins tertiaires en Israël où tous les souffles cardiaques infantiles ont été étudiés par échocardiographie, des malformations cardiaques congénitales ont été trouvées chez 3,4 % des bébés dont les mères avaient eu des ISRS durant le 1^{er} trimestre de la grossesse et chez 1,6 % des bébés non-exposés, RR = 2,2 (1,1-4,4) [22]. Une étude néerlandaise a constaté que les enfants dont les mères avaient pris des ISRS en continu durant la grossesse ($n = 197$) avaient plus de chirurgies cardiaques que les enfants non exposés ($n = 36\ 998$) : OR = 5,6 (1,9-16,3), malgré des taux similaires de tests diagnostiques [23]. Cependant, deux autres études analysant les taux de malformation cardiaque infantile chez les enfants nés de femmes déprimées prenant des ISRS ou non n'ont pas mis en évidence de différences ($n = 10\ 878$) : RR = 1,3 (0,7-2,1) [11, 12].

Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né

Sa fréquence est d'environ 1 pour 1 000 naissances vivantes. Elle est potentiellement mortelle [24]. Une étude cas-témoins a trouvé un taux 5 fois plus élevé chez les enfants exposés aux ISRS après la 20^e semaine de grossesse [25]. Une analyse du registre national suédois des naissances a également constaté chez les femmes exposées aux ISRS en fin de grossesse ($n = 2\ 350/831\ 324$) une augmentation des risques d'hypertension artérielle pulmonaire persistante :

RR = 3,6 (1,2 à 8,3) [26]. Deux études américaines n'ont pas confirmé cet effet, mais elles n'avaient pas la puissance suffisante pour trouver une différence [27, 28].

Mauvaise adaptation néonatale

Irritabilité, pleurs persistants, tremblements, agitation, difficultés d'alimentation et troubles du sommeil ont été signalés chez 20 à 30 % des nourrissons lorsqu'il y avait eu exposition durant le 3^e trimestre de la grossesse [29, 30]. Les symptômes sont généralement bénins et transitoires, mais des convulsions peuvent survenir et certains nourrissons ont besoin d'une intubation. Les concentrations sériques de paroxétine étaient plus élevées chez les nourrissons avec adaptation néonatale médiocre que chez les asymptomatiques

malgré une dose maternelle similaire de paroxétine [31]. À plus long terme, les possibles effets néfastes sur le développement et la cognition sont encore largement inconnus.

Traitements non médicamenteux de la dépression

Les traitements non médicamenteux ont fait l'objet de peu d'essais durant la grossesse. Un essai randomisé de 16 semaines (n = 38) a évalué la psychothérapie interpersonnelle [32] et un autre de 8 semaines (n = 150) l'acupuncture [33]. Ils ont constaté une réduction des symptômes de dépression.

Références :

1. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):899-906.
2. Ramos E, Oriachi D, Roy E, et al. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG*. 2007;114(9):1055-64.
3. Andrade SE, RaebelMA, Brown J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;196(2):194.e1-e5.
4. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, et al. Prenatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 119. AHRQ Publication No. 05-E006-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; February 2005.
5. Vésgo-Lopez O, Blanco C, Keyes K, et al. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psych*. 2008;65(7):805-15.
6. Borani L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 2004;49(11):726-35.
7. Cohen LS, Altschuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006;295(5):499-507.
8. Turner EH, Mathews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358(3):252-60.
9. Kirsch I, Deacon BJ, Hueto-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.
10. Quijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson G. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Pharmacol*. 2008;69(11):1675-85.
11. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al. Major congenital malformation following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Research, Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*. 2008;83(11):68-76.
12. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry*. 2002;159(12):2055-61.
13. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancajias JC, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatrics*. 2003;142(4):402-8.
14. Wisner KL, Sit DKY, Hanusa BH, et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry*. 2009;166(5):557-66.
15. Sun R, Altschuler L, Helleman G, et al. Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1206-13.
16. Sun R, Altschuler L, Hendrick V, et al. The impact of depression and fluoxetine treatment on obstetrical outcome. *Archives of Women's Mental Health* 2004;7(3):193-200.
17. Oberlander TF, Weinberg J, Ptaszko M, et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress response. *Epigenetics: Official Journal of the DNA Methylation Society*. 2008;3(2):97-106.
18. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koron G. Rates of spontaneous and therapeutic abortions following use of antidepressants in pregnancy: results from a large prospective database. *JOGC*. 2009;31(6):452-6.
19. Hemeis ME, Einarson A, Koren G, et al. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):803-9.
20. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: A meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2009; DOI: 10.1002/bdra.20627 [early on-line edition].
21. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ*. 2000;329:b3569 doi:10.1136/bmj.b3569.
22. Merlob P, Birk E, Sirota L, et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur. *Birth Defects Research*. 2009;85(10):837-41.
23. Venvers T, van Wensen K, Freund MW, et al. Association between antidepressant drug use during pregnancy and child healthcare utilisation. *BJOG*. 2009;116(12):1568-77.
24. Mills JL. Depressing Observations on the use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy. *N Engl J Med*. 2006;354(6):636-9.
25. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354(6):579-87.
26. Kallen B, Öbussan PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 2008;17(8):801-6.
27. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 2009;18(3):246-52.
28. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, et al. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):23-7.
29. Coste AM, Kozer E, Ho T, et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(11):1129-32.
30. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1010-5.
31. Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, et al. Pharmacologic factors associated with transient neonatal depression following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):230-7.
32. Dennis CL, Ross LE, Grigoriadis S. Psychosocial and psychological interventions for treating antenatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3, Art. No.: CD006309.
33. Manber R, Schnyer RN, Lyell D, et al. Acupuncture for depression in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):511-20.

Conclusions et implications cliniques

- ▶ Il n'existe aucune preuve que les ISRS pendant la grossesse améliorent la santé maternelle ou infantile, mais au contraire des preuves qu'ils présentent un risque pour le fœtus. Ainsi, **les préjudices induits excèdent les avantages potentiels dans le contexte d'une grossesse.**
- ▶ L'avantage des options non médicamenteuses comme la thérapie cognitivo-comportementale ou la psychothérapie est également à prouver, mais **elles ne comportent pas de risque pour le fœtus.** L'argument commun de leur manque de disponibilité n'est pas pertinent pour cette population relativement limitée mais prioritaire pour ces soins.
- ▶ Si une femme veut arrêter les ISRS durant la grossesse, il est préférable **de diminuer progressivement la dose pour minimiser les symptômes de sevrage.**
- ▶ **L'exercice physique, le soutien social, l'hygiène du sommeil et une bonne nutrition sont importants** pour toutes les femmes enceintes, y compris celles qui présentent des symptômes de dépression.