



HAL
open science

Impact des dernières études épidémiologiques sur l'utilisation des ISRS pendant la grossesse

Clément Augu

► **To cite this version:**

Clément Augu. Impact des dernières études épidémiologiques sur l'utilisation des ISRS pendant la grossesse. Sciences pharmaceutiques. 2008. dumas-01066997

HAL Id: dumas-01066997

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01066997>

Submitted on 22 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2008

7032

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

par

Monsieur Clément AUGU
Né le 19 Mars 1980 à RENNES

**IMPACT DES DERNIERES ETUDES
EPIDEMIOLOGIQUES SUR L'UTILISATION
DES ISRS PENDANT LA GROSSESSE.**

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE
LE 3 NOVEMBRE 2008

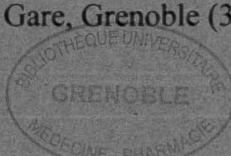
DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Dr Christophe RIBUOT
Professeur à l'UFR de Pharmacie de Grenoble
En Physiologie-Pharmacologie.....Président du Jury

Dr Céline VILLIER
Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble,
Service de Pharmacovigilance..... Directeur de thèse

Dr Gérard MICK
Neurologue, Docteur en Neurosciences,
Praticien Hospitalier et Coordinateur Unité Douleur du Voironnais..... Membre du Jury

Dr Chantal SCHAEGIS
Docteur en Pharmacie,
Titulaire de la Pharmacie de la Gare, Grenoble (38).....Membre du Jury



La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
ANNEE 2008

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

par

Monsieur Clément AUGU
Né le 19 Mars 1980 à RENNES

**IMPACT DES DERNIÈRES ÉTUDES
ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR L'UTILISATION
DES ISRS PENDANT LA GROSSESSE.**

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE
LE 03 NOVEMBRE 2008

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Dr Christophe RIBUOT
Professeur à l'UFR de Pharmacie de Grenoble
En Physiologie-Pharmacologie.....Président du Jury

Dr Céline VILIER
Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble,
Service de Pharmacovigilance..... Directeur de thèse

Dr Gérard MICK
Neurologue, Docteur en Neurosciences,
Praticien Hospitalier et Coordonnateur Unité Douleur du Voironnais..... Membre du Jury

Dr Chantal SCHAEGIS
Docteur en Pharmacie,
Titulaire de la Pharmacie de la Gare, Grenoble (38).....Membre du Jury



La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.C.I.B / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur René GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawale	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

ROUTABOUL

Christel

Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

NVMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Avant tout, je tiens à remercier Mesdames et Messieurs les membres du jury qui me font le plus grand honneur de siéger à ma soutenance de thèse.

A Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT,

Professeur en physiologie-pharmacologie à l'UFR de Pharmacie de Grenoble, pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury de thèse. Que le travail qu'il juge ce jour témoigne de mon plus profond respect et de ma gratitude pour ses enseignements que j'ai pu apprécier durant ces années d'études.

A Madame le Docteur Céline VILLIER,

Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble en service de pharmacovigilance, qui a su donner de son temps et m'encadrer dans la rédaction de ma thèse.

Qu'elle trouve ici l'expression de ma reconnaissance pour son aide précieuse, ses conseils avisés, pour m'avoir guidé avec bienveillance tout au long de ces recherches passionnantes et permis d'acquérir un esprit critique et synthétique.

A Monsieur le Docteur Gérard MICK,

Neurologue, Docteur en Neurosciences, Praticien Hospitalier et Coordonnateur de l'unité douleur du Voironnais, qui a accepté de m'aider dans ce travail en me faisant bénéficier de sa grande compétence dans le mécanisme d'action si complexe des neuromédiateurs ainsi que de son regard davantage médical.

Qu'il soit assuré au travers de ce travail de mes plus sincères remerciements pour sa disponibilité, son exactitude, ses encouragements et sa curiosité quant à ce sujet.

A Madame le Docteur Chantal SCHÆGIS,

Pharmacien titulaire de l'officine de la Gare, qui a accepté d'être présente aujourd'hui dans ce jury et témoin de ce moment solennel garant de ma qualité de pharmacien responsable.

Pour ses encouragements à finaliser ma thèse et la confiance qu'elle a mise en moi, pour son dévouement et sa gentillesse sans limite, qu'elle en soit chaleureusement remerciée.

A la plus merveilleuse des princesses, ma douce femme, Perrine,

Qui a su tirer de moi le meilleur en m'offrant sa confiance et son amour sans compter, inépuisablement. Pour ses nombreux encouragements, son soutien infailible et ses précieux conseils, qu'elle en soit vivement remerciée et qu'elle soit certaine de l'aide que je pourrai à mon tour lui apporter par la rédaction de sa thèse.

*De tes yeux si radieux,
Illuminant ton doux visage malicieux,
Jaillit un océan de tendresse,
Baigné dans lequel jamais notre amour ne cesse.*

A mes parents,

Qui ont su me transmettre leurs valeurs et leurs convictions que sont le respect d'autrui, l'amour de son prochain, le goût de l'effort et du travail bien fait. Qu'ils soient rassurés quant à la voix sur laquelle ils m'ont lancé. Elle me mène, et je le sais, vers le bonheur sans cesse renouvelé.

A toi Maman, qui poursuis ton œuvre depuis l'éternité me guidant pas à pas pour affronter les mystères de la vie.

A toi Papa, pour tous ces moments partagés et complices sur les cimes enneigées où la plénitude de nos êtres n'avait d'égal que l'émerveillement de nos yeux.

A mes sœurs, Sophie, Laurence et Diane,

*Qui malgré la distance sont plus proches que jamais.
Pour la vie et l'animation qu'elles ont su mettre à la maison,
Qu'elles s'épanouissent dans les choix qu'elles entreprendront pour rayonner de plus belle de par la joie qui les anime.*

A mes beaux-parents, jolie Maman et joli Papa,

*En espérant que la venue d'un garçon intrépide, bien que rêveur, au sein de leur famille leur ait apporté autant de joie qu'ils m'en ont procurée en m'accordant la délicate main de leur si tendre fille.
Qu'ils soient certains de l'affection que je leur porte.*

A mes belles-sœurs, Morgane, Alexia et Daphné,

*Qui au travers de leurs qualités respectives ont su m'accueillir avec bonne humeur, m'accepter avec gentillesse et m'apprécier avec simplicité.
Qu'elles se souviennent, aussi belles soient elles, qu'elles doivent obtenir mon approbation quant au choix de mes futurs beaux-frères !*

A mon beau-frère, Odilon,

*Qu'il trouve au plus vite une solution quant au crash boursier...
Mes finances comptent sur ton talent !*

A ma belle et grande famille,

Que l'amour qui y règne soit la force de notre unité et le plaisir de se retrouver.

A mes témoins, Pierre-Marie, Khaled, Emmanuelle, Camille et Gaspar,

Avez-vous crié au monde entier que je l'aime ?

A mes amis angevins, grenoblois, d'ici et d'ailleurs,

Que l'amitié qui nous lie perdure tout au long de notre vie.

A nos futurs enfants à naître,

Qu'ils soient fille ou garçon, c'est avec de grands yeux bleus que je les veux !

En aparté,

A Maman,

*Toi qui as su nous bercer si paisiblement,
De ta tendresse dès nos tous premiers instants,
Nous donnant sans compter, inépuisablement,
Ton amour et ta douceur si passionnément.
Aujourd'hui, fort de ton amour à jamais grandissant,
Tu résonnes dans mon cœur comme un chant vivant.
Ton souvenir qui m'anime d'un souffle apaisant,
Me fait dire à jamais, je t'aime Maman.*

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	1
Table des Matières.....	5
Table des Figures.....	8
Table des Tableaux.....	9
Table des Graphiques	10
Liste des Abréviations	11
Glossaire	13
Introduction	16
1. Les généralités sur la dépression	18
1.1. Les symptômes et le diagnostic de la dépression	18
1.1.1. Les échelles diagnostiques de la dépression	18
1.1.2. Les difficultés diagnostiques de la dépression.....	22
1.1.3. Le diagnostic de la dépression pendant la grossesse	23
1.2. L'épidémiologie de la dépression pendant la grossesse	25
1.3. Les facteurs de risque de la dépression.....	27
1.3.1. Les facteurs de risque biologique	28
1.3.2. Les facteurs de risque psychologique	29
1.3.3. Les facteurs de risque socio-économique	29
1.4. Les conséquences d'une dépression non traitée	30
1.5. Les traitements de la dépression	31
1.5.1. Les traitements non pharmacologiques.....	32
1.5.2. Les traitements pharmacologiques.....	33
1.5.3. Les enjeux et risques du traitement médicamenteux	35
1.6. Les caractéristiques pharmacologiques et cinétiques des ISRS.....	36
1.7. Les différents risques dus aux médicaments.....	41
1.7.1. Les risques malformatifs.....	41
1.7.2. Les risques foetotoxiques et neurodéveloppementaux	43
1.7.3. Les complications néonatales	44
1.7.3.1. Les signes d'imprégnation.....	44

1.7.3.2.	Le syndrome de sevrage	45
1.8.	La perception du risque médicamenteux pendant la grossesse.....	46
1.8.1.	La perception du risque par les soignants.....	46
1.8.2.	La perception du risque par les patientes.....	48
2.	Effets tératogènes et neurodéveloppementaux	50
2.1.	Les études concernant la classe des ISRS.....	50
2.1.1.	Les études n'indiquant pas d'augmentation du risque de malformations congénitales ..	50
2.1.2.	Les études renseignant des risques accrus de malformations congénitales	58
2.1.3.	Les études ne renseignant pas de troubles neurodéveloppementaux	63
2.1.4.	Les études renseignant des troubles neurodéveloppementaux.....	65
2.2.	La paroxétine	66
2.2.1.	Les effets malformatifs	66
2.2.1.1.	Les études épidémiologiques	66
2.2.1.2.	Les facteurs confondants des anomalies cardiaques.....	77
2.2.2.	Les effets foetotoxiques et neurodéveloppementaux	78
2.3.	La fluoxétine.....	79
2.3.1.	Les effets malformatifs	79
2.3.1.1.	Les études épidémiologiques	79
2.3.2.	Les effets neurodéveloppementaux	82
2.4.	Le citalopram.....	83
2.4.1.	Les effets malformatifs	83
2.4.1.1.	Les études épidémiologiques	83
2.4.1.2.	Les cas isolés rapportés	84
2.4.2.	Les effets neurodéveloppementaux	84
2.5.	La sertraline	86
2.5.1.	Les effets malformatifs	86
2.5.1.1.	Les études épidémiologiques	86
2.5.1.2.	Les cas isolés rapportés	87
2.5.2.	Les effets neurodéveloppementaux	88
2.6.	La fluvoxamine.....	89
2.6.1.	Les effets malformatifs	89
2.6.1.1.	Les études épidémiologiques	89
2.7.	Vison d'ensemble : tableau synoptique.....	90

3. Opinion pharmaceutique.....	94
3.1. Les alternatives thérapeutiques.....	95
3.1.1. Les psychothérapies.....	95
3.1.2. La luminothérapie.....	95
3.1.3. La thérapie électro-convulsive.....	96
3.1.4. Les alternatives thérapeutiques OTC.....	96
3.1.4.1. Les acides gras polyinsaturés de type Oméga 3.....	97
3.1.4.2. Le millepertuis : <i>Hypericum perforatum</i> (Herbe de la St. Jean).....	98
3.1.4.3. La S-adénosine-méthionine	99
3.1.4.4. Les folates.....	99
3.1.4.5. Le 5-hydroxytryptophane	100
3.1.4.6. L'exercice physique.....	100
3.1.4.7. L'acupuncture	101
3.2. Les fiches conseil.....	101
 Conclusion.....	 106
Bibliographie	108
Serment des Apothicaires	126

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Questionnaire de diagnostic de la dépression : Edinburgh Postnatal Depression Scale ^[59]	20
Figure 2. Mode d'action des différents antidépresseurs ^[5]	37
Figure 3. Mécanisme d'action des ISRS ^[230]	39
Figure 4. Périodes critiques lors du développement humain ^[8]	42
Figure 5. Conséquences de l'exposition in utero à un agent tératogène en fonction de la période gestationnelle ^[214]	42

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Modalités de traitement de la dépression majeure durant la période périnatale ^[213]	31
Tableau 2. Profil pharmacocinétique des molécules ISRS	40
Tableau 3. Association entre l'utilisation maternelle d'ISRS et le taux de malformations congénitales majeures.	53
Tableau 4. Association entre l'utilisation maternelle d'un ISRS donné et une catégorie de malformations congénitales majeures.	53
Tableau 5. Risque relatif ajusté de malformations congénitales en fonction de l'exposition à un ISRS.	54
Tableau 6. Malformations majeures suite à l'exposition à un ISRS pendant le premier trimestre ^[210] ...	59
Tableau 7. Malformations congénitales majeures chez les enfants exposés à un ISRS durant le premier trimestre ^[24]	60
Tableau 8. Association entre l'exposition à un ISRS et le risque de survenue d'HPPN ^[52]	61
Tableau 9. Prévalence de l'HPPN chez les nouveau-nés exposés à un antidépresseur ^[52]	61
Tableau 10. Classification des risques tératogènes selon la FDA	67
Tableau 11. Malformations majeures dues à l'exposition à la paroxétine durant le premier trimestre, par rapport aux autres antidépresseurs ^[218, 219]	68
Tableau 12. Malformations majeures (toutes malformations confondues) avec la paroxétine durant le premier trimestre, par rapport aux autres antidépresseurs ^[218, 219]	69
Tableau 13. Malformations majeures chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine durant le premier trimestre ^[64]	70
Tableau 14. Malformations cardiaques chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine durant le premier trimestre ^[57]	74

TABLE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Pourcentage de femmes présentant une dépression diagnostiquée avant, pendant et après la grossesse ^[67]	26
Graphique 2. Pourcentage des femmes dépressives traitées pour la dépression avant, pendant et après la grossesse ^[67]	36
Graphique 3. Proportion des différentes classes de médicaments prescrits au cours de la grossesse ^[123]	47

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-HT	5-Hydroxy-Tryptamine (Sérotonine)
5-HTT	Transporteur de la Sérotonine
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AJP	American Journal of Psychiatry
ALA	Acide Linoléique
ALPHA	Antenatal Psychosocial Health Assessment
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	American Psychiatric Association
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
BDI	Beck Depression Inventory
BSID	Bayley Scales of Infant Development
CGI-I	Clinical Global Impression Improvement
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DHA	Acide Docosa-Hexaénoïque
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECT	Thérapie Electro-Convulsive
ENP	Enquête Nationale Périnatale
EPA	Acide Eicosa-Pentaénoïque
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
FDA	Food and Drug Administration
GSK	GlaxoSmithKline

HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1C	Hémoglobine Glyquée
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
HPLC	Chromatographie en Phase Liquide à haute performance
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
HPPN	Hypertension artérielle Pulmonaire Persistante du Nouveau-né
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IRSNA	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline
IRT	Institute of Reproductive Toxicology
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MPR	Medication and Pregnancy Registry
NBDPS	National Birth Defects Prevention Study
NNH	Number Needed to Harm
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Over The Counter
QI	Quotient Intellectuel
RR	Risque Relatif
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAM	S-Adénosine-Méthionine
SCID	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

GLOSSAIRE

- Age de la grossesse : aussi appelé terme, est exprimé en semaines d'aménorrhée (SA), ou en mois de grossesse (2 mois de grossesse = 10 SA ; 3 mois = 15 SA ; 6 mois = 28 SA ; 8 mois = 37 SA). Le calendrier de l'organogenèse est usuellement établi de façon plus précise en jours post-conception.
- Agent tératogène : facteur exogène pouvant provoquer des malformations par perturbation des mécanismes normaux de l'organogénèse.
- Anencéphalie : malformation congénitale du système nerveux central qui se passe quand le tube neural ne se ferme pas à l'extrémité antérieure (du cerveau), généralement entre le 23^{ème} et le 26^{ème} jour de la grossesse. Cette malformation cause l'absence partielle ou totale de l'encéphale, du crâne, et du cuir chevelu.
- Craniosynostoses : malformation congénitale caractérisée par une ossification précoce des sutures du crâne, une dysmorphie crânio-faciale et une hypertension intracrânienne.
- Cryptorchidie : correspond à l'absence de descente spontanée de l'un ou des deux testicules dans leur position normale, le scrotum (les bourses).
- Embryogénèse : période du développement pendant laquelle s'individualise l'embryon et apparaissent les feuillets fondamentaux.
- Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né : syndrome caractérisé par des résistances vasculaires pulmonaires élevées, avec pour conséquence un shunt extra-pulmonaire droite-gauche au niveau des shunts fœtaux. Le sang artériel pulmonaire est ainsi dérivé vers la circulation systémique, ce qui aboutit à une hypoxémie. Les nouveau-nés présentent peu de temps après la naissance une insuffisance respiratoire sévère qui motive une intubation et une ventilation artificielle.
- Hypotrophie fœtale ou retard de la croissance intra-utérin : retard de croissance du poids ou de la taille ou du périmètre crânien ou du périmètre abdominal, dont la valeur est située en dessous du 10^{ème} percentile voire du 3^{ème} percentile pour l'âge gestationnel.
- Incidence : nombre de nouveaux cas atteints d'une pathologie donnée observés pendant une période et pour une population déterminée.

- Intervalle Q-T : correspond au temps nécessaire à la dépolarisation des ventricules (complexe QRS) et à leur repolarisation (segment S-T et onde T).
- Laryngomalacie : correspond à une flaccidité (ramollissement) anormale du vestibule laryngé, provoquant une bascule des replis ary-épiglottiques pendant l'inspiration, ce qui entraîne une obstruction relative des voies aériennes responsable de stridors du nouveau-né. Le stridor est un bruit inspiratoire particulier, permanent ou intermittent, déclenché ou aggravé par les repas, l'agitation, le décubitus dorsal et les infections respiratoires (rougeole, coqueluche, bronchiolites etc.).
- Malformations conotruncales : ensemble des malformations caractérisées embryologiquement par une anomalie de développement des conus sous-aortiques ou sous-pulmonaires ou du tronc artériel et qui sont donc responsables d'une altération des connexions ventriculo-artérielles.
- Maternalité : "ensemble des processus psychoaffectifs qui se développent et s'intègrent chez la femme à l'occasion de la maternité."
- Maternité : état, qualité d'être mère.
- Méconium : matières fécales épaisses, d'apparence collante et verdâtre, excrétées par le nouveau-né au tout début de sa vie. Elles résultent de l'ingurgitation de liquide amniotique pendant la grossesse.
- Mère : parent biologique ou social de sexe féminin d'un ou plusieurs enfants.
- Number Need to Harm : indice de mesure épidémiologique qui indique le nombre de patients ayant besoin d'être exposé à un facteur de risque pour causer un dommage à un patient qui n'aurait pas été lésé. (NNH = 100 : 1 malformation de plus toutes les 100 prescriptions)
- Nystagmus : mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire, dans un plan vertical, horizontal, de torsion ou dans une combinaison de ceux-ci, dû à une perturbation de la coordination des muscles de l'œil. Il peut être causé par une pathologie, des mouvements très rapides ou l'abus de certaines substances.
- Omphalocèle : malformation congénitale due à une absence de fermeture de la paroi ventrale de l'embryon se traduisant par une hernie de la paroi ventrale centrée sur le cordon ombilical et contenant les viscères extériorisés.
- Organogénèse : période du développement pendant laquelle se constituent les organes et les appareils à partir des constituants cellulaires des feuilletts fondamentaux.
- Phocomélie : Malformation caractérisée par l'atrophie des membres, mains et pieds semblant s'attacher directement sur le tronc.

- Prévalence : nombre total de personnes atteintes d'une pathologie à un moment donné par rapport à une population donnée.
- Réflexe de Moro : ce réflexe est dit "de défense". L'enfant en décubitus dorsal est soulevé de quelques centimètres par une légère traction sur les 2 mains, membres supérieurs en extension. Lorsque ses mains sont brusquement lâchées, il retombe sur le plan d'examen et le réflexe apparaît. On obtient d'abord une abduction des bras avec extension des avant-bras (ouverture du 1^{er} temps) et ouverture complète des mains, puis une adduction des bras et une flexion des avant-bras (embrassement du 2^{ème} temps). Cri et anxiété dans le regard font partie de la réponse. Ce réflexe apparaît également si un bébé est rapidement déplacé dans l'espace ou s'il renverse sa tête en arrière dans un sursaut. Les changements brusques de position le font sursauter.
- Score d'Apgar : score utilisé pour évaluer la santé d'un nouveau-né à la naissance. Il est compris entre 0 (arrêt cardiaque) et 10 (normal). Il se décompose en cinq tests auxquels on attribue de 0 à 2 points : fréquence cardiaque, respiration, tonus, réactivité et coloration.
- Tératologie : étude des anomalies du développement s'accompagnant de malformations. La tératologie au sens strict (étymologiquement « sciences des monstres ») étudie l'apparition des malformations morphologiques. Cependant, le terme s'est élargi et désigne à présent l'étude de toutes les anomalies du développement allant des troubles morphologiques aux troubles fonctionnels, y compris les troubles du comportement.

INTRODUCTION

Durant la vie d'une femme, le risque de développer une dépression majeure est de 10 à 25 %, et apparaît avec un pic de prévalence chez les femmes en âge de procréer, la majorité des cas se situant entre 25 et 44 ans^[135, 208]. Durant la grossesse, environ 10 % des femmes ressentent des symptômes de la dépression^[32], et un certain nombre d'entre elles bénéficient d'un traitement antidépresseur.

Or, les conséquences de la dépression peuvent être dévastatrices, empêchant la maman d'exercer ses activités quotidiennes, de s'occuper de ses autres enfants, et augmentent le risque d'accouchement prématuré ainsi que d'hypotrophie fœtale.

Vers la fin des années 80, une nouvelle classe de médicaments antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), est apparue. Grâce à leur efficacité, à leur innocuité supérieure et à leurs moindres conséquences lors d'un surdosage ainsi qu'effets secondaires, ils ont rapidement détrôné les antidépresseurs tricycliques^[56], pour devenir la classe d'antidépresseurs la plus fréquemment prescrite par les médecins dans la population générale d'une part^[134], et durant la grossesse d'autre part^[175]. Néanmoins, le traitement de la dépression au cours de la grossesse soulève des préoccupations particulières au sujet de la sécurité du fœtus en développement et du nouveau-né.

Partant de ce constat, les femmes enceintes qui souffrent de dépression doivent faire face à des décisions difficiles au sujet de traiter ou de ne pas traiter leurs épisodes dépressifs avec un traitement médicament composé d'ISRS pendant la grossesse.

Il est d'usage de considérer que les médicaments pris pendant la grossesse peuvent entraîner 3 types d'effets :

- Des malformations congénitales,
- Des manifestations de foetotoxicité,
- Des syndromes d'imprégnation et/ou de sevrage en période néonatale.

Nous n'aborderons dans cette thèse que les risques de malformations congénitales.

Les premières études menées sur l'utilisation des ISRS durant la grossesse^[53, 76, 121, 154, 165, 184, 185] ont démontré qu'ils n'étaient pas des agents tératogènes majeurs comme ont pu l'être le thalidomide et l'isotrétinoïne^[144]. Cependant, des inquiétudes ont été soulevées récemment concernant l'exposition aux ISRS au cours du premier trimestre de la grossesse et la survenue de malformations congénitales. En effet, une augmentation du risque global de malformations congénitales majeures^[209, 219], telles que l'élévation du risque d'omphalocèle^[24], de craniosynostoses,^[24] et de malformations cardiaques congénitales^[33, 54, 64, 115, 209, 218], a été rapportée au tout début du XXI^{ème} siècle. De ce fait, de nouvelles études sont réalisées afin de préciser l'intensité de ce risque pour le fœtus et le nouveau-né.

Nous nous proposons de faire une synthèse de ces différentes études qui attestent ou contestent l'implication de la prise d'ISRS dans la survenue de malformations congénitales lors qu'ils sont pris au cours de la grossesse. A partir de ces constatations, nous essaierons d'en tirer des conclusions pratiques, afin d'en faire ressortir des conseils et orientations concrètes et applicables dans l'activité professionnelle tant médicale que pharmaceutique.

PREMIERE PARTIE

1. LES GÉNÉRALITÉS SUR LA DÉPRESSION

Le fait de devenir mère, notamment chez les primigestes, est une étape importante et est censé être l'un des moments les plus heureux de la vie d'une femme. Tout au long de la grossesse se tissent des liens d'attachement entre la mère et l'enfant, mais les transformations qu'elle provoque soulèvent chez la plupart des femmes de nombreuses questions et inquiétudes. Dès lors, la survenue de troubles psychiques peut venir transformer cette expérience unique de vie en une période d'incertitude pouvant évoluer vers la dépression.

Afin de décrire ce moment si particulier et si privilégié que la plupart des femmes vont pouvoir ressentir, le psychiatre français, Paul-Claude Racamier^[11], a ainsi introduit le terme de "maternalité" pour définir "l'ensemble des processus psychoaffectifs qui se développent et s'intègrent chez la femme à l'occasion de la maternité".

1.1. LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC DE LA DÉPRESSION

1.1.1. LES ÉCHELLES DIAGNOSTIQUES DE LA DÉPRESSION

L'épisode dépressif majeur, c'est à dire caractérisé fait partie des troubles de l'humeur tels qu'ils sont définis dans des consensus qui font référence tel le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*^[227], 4^{ème} édition révisée par l'*American Psychiatric Association (APA)*. Il est défini dans le DSM-IV-TR par :

- la présence d'une constellation de plusieurs symptômes suffisamment intenses, nombreux et durables pour justifier ce diagnostic,
- leur présence pendant une période d'au moins deux semaines,
- la souffrance et le dysfonctionnement associés,
- ainsi que le changement par rapport à l'état antérieur.

Les critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur du DSM-IV sont les suivants :

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (par exemple : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple : les pleurs).

NB : éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple : modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

NB : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple : une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (par exemple : hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Comme la dépression périnatale est sous-diagnostiquée et sous traitée par manque d'outil diagnostique spécifique^[80, 119, 186], il convient en premier lieu d'utiliser des tests généraux mettant en évidence la dépression pour identifier ces femmes. En outre, Murray^[150] et Cox^[59] ont étudié l'utilisation d'une autre méthode de diagnostic de la dépression pendant la grossesse : le test de l'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS), qui a été développé pour identifier la dépression du post-partum. Ils ont constaté qu'il était efficace dans l'identification de femmes enceintes présentant une dépression majeure. Il a été suggéré qu'un score supérieur ou égal à 15 obtenu à l'EPDS identifie de manière significative la dépression durant la grossesse^[137]. Dorénavant, l'EPDS est communément utilisée pour détecter des désordres d'humeur périnataux^[32, 77].

Figure 1. Edinburgh Postnatal Depression Scale

INSTRUCTIONS FOR USERS

1. The mother is asked to underline the response that comes closest to how she has been feeling in the previous 7 days.
2. All 10 items must be completed.
3. Care should be taken to avoid the possibility of the mother's discussing her answers with others.
4. The mother should complete the scale herself, unless she has limited English or has difficulty with reading.

Name: _____ Baby's age: _____
 Address: _____

Please **UNDERLINE** the answer that comes closest to how you have felt **IN THE PAST 7 DAYS**, not just how you feel today.

I have been able to laugh and see the funny side of things. 0 As much as I always could 1 Not quite so much now 2 Definitely not so much now 3 Not at all	*Things have been getting on top of me. 3 Yes, most of the time I haven't been able to cope at all 2 Yes, sometimes I haven't been coping as well as usual 1 No, most of the time I have coped quite well 0 No, I have been coping as well as ever
I have looked forward with enjoyment to things. 0 As much as I ever did 1 Rather less than I used to 2 Definitely less than I used to 3 Hardly at all	*I have been so unhappy that I have had difficulty sleeping. 3 Yes, most of the time 2 Yes, sometimes 1 Not very often 0 No, not at all
*I have blamed myself unnecessarily when things went wrong. 3 Yes, most of the time 2 Yes, some of the time 1 Not very often 0 No, never	*I have felt sad or miserable. 3 Yes, most of the time 2 Yes, quite often 1 Not very often 0 No, not at all
I have been anxious or worried for no good reason. 0 No, not at all 1 Hardly ever 2 Yes, sometimes 3 Yes, very often	*I have been so unhappy that I have been crying. 3 Yes, most of the time 2 Yes, quite often 1 Only occasionally 0 No, never
*I have felt scared or panicky for no very good reason. 3 Yes, quite a lot 2 Yes, sometimes 1 No, not much 0 No, not at all	*The thought of harming myself has occurred to me. 3 Yes, quite often 2 Sometimes 1 Hardly ever 0 Never

*Items are reverse scored (ie, 3, 2, 1, 0). Responses are scored 0, 1, 2, and 3 according to increased severity of symptoms. Total score is calculated by adding the scores for each of the 10 items. Scores > 12 identify patients at risk for postpartum depression.
 Figure reproduced from Cox et al.* Users may reproduce the scale without further permission providing they respect copyright by quoting the names of the authors, the title, and the source of the paper in all reproduced copies.

Figure 1. Questionnaire de diagnostic de la dépression : Edinburgh Postnatal Depression Scale^[59].

D'autres outils de diagnostic de la dépression, comme le *Beck Depression Inventory* (BDI)^[29], se focalisent sur les symptômes somatiques qui causent des difficultés quant à la détection de la dépression pendant la grossesse. En effet, il est important de prendre en considération les similitudes possibles entre les symptômes de la grossesse et les symptômes de la dépression. D'autres échelles validées sont également proposées pour évaluer la sévérité de la dépression : le *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), le *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD), mais elles sont de réalisation plus difficiles en pratique. Enfin, le formulaire d'évaluation de la santé psychosociale prénatale (ALPHA), ainsi que d'autres instruments élaborés par Austin et par Matthey et al qui ont été utilisés dans les soins prénataux, peuvent être utilisés pour le diagnostic de la dépression mais paraissent très contraignants.

De ce fait, l'utilisation d'un instrument simple, valide, fiable et reproductible, permettant la détection rapide et l'identification de manière précise de la dépression chez la femme enceinte est souhaitable. En médecine générale, un test particulièrement simple peut être proposé au début de la consultation pour permettre une première orientation qui sera ensuite à approfondir. Il s'agit de poser les deux questions suivantes : "Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous sentie moins en forme, déprimée ou démunie ?" et "Au cours des deux dernières semaines, avez-vous éprouvé moins d'intérêt ou de plaisir à faire vos activités ?"^[195, 204]. Ces deux questions ont une sensibilité de 96 % et une spécificité de 57 % ou 67 % selon les études, ce qui implique que ce test sélectionne un taux important de faux positifs^[63]. C'est pourquoi il convient, afin d'augmenter la spécificité sans modifier la sensibilité du test^[26], de poser une troisième question: "Désirez-vous être aidé ?", ce qui permet d'obtenir une sensibilité de 96 % et une spécificité de 89 %, soit 10 % de faux positifs. Il semble que la connaissance du patient est, en médecine générale, un guide complémentaire très utile dans le diagnostic ; cet élément n'est cependant pas évalué.

Bien que ces outils de dépistage contribuent grandement à accroître la vigilance des professionnels de santé, il est important de souligner que les scores obtenus à ces tests ne doivent pas se substituer à un entretien clinique structuré (*Structured Clinical Interview for DSM Disorders* (SCID) selon les différentes versions successives du DSM) qui reste la référence pour confirmer le diagnostic de dépression.

1.1.2. LES DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES DE LA DÉPRESSION

D'une façon générale, la plupart des femmes ne se sentent pas capables de parler de leurs sentiments de tristesse, d'anxiété, ni même de leurs pensées négatives. Il est donc difficile, en raison de ce silence, de diagnostiquer la dépression en particulier pendant la grossesse. Leur dépression est tellement loin de l'image de la "grossesse idéale" qu'elles ne peuvent s'imaginer que quelqu'un puisse les croire ou comprendre ce qu'elles ressentent. C'est pourquoi elles consultent rarement pour ce motif.

Pendant la grossesse, les symptômes de la dépression tels que le changement dans les rythmes du sommeil ou la modification comportementale de l'appétit et de l'alimentation, la fatigue, sont souvent difficiles à distinguer de ceux ressentis durant une grossesse normale^[23, 69]. En effet, plus de 70 % des femmes ont décrit ces troubles du comportement pendant leur grossesse, alors que la prévalence de la dépression majeure chez la femme enceinte est comprise entre 8,5 et 11,0 %^[130].

En outre, l'état de la dépression varie au cours de la grossesse : de nombreuses études ont rapporté un pic au niveau de l'apparition des symptômes pendant le premier trimestre^[128] avec des craintes concernant l'enfant (malformations, mort in utéro) mais aussi la manière de l'élever, suivi d'une diminution significative au deuxième trimestre avec un sentiment de bien être au sixième et septième mois qui précède une réaction anxieuse fréquente durant les semaines précédant l'accouchement^[14, 122].

Les hormones, principalement la progestérone qui est sécrétée par le corps jaune au niveau des ovaires au stade précoce de la grossesse, permettent le déroulement de la grossesse jusqu'à ce que le placenta prenne le relais. Elles permettent l'implantation de l'embryon par leur action trophique sur les cellules de l'endomètre, préparent la femme au travail et à l'accouchement et assurent la production de lait. Durant la grossesse, le taux d'hormones du groupe des glucocorticoïdes augmente régulièrement, notamment la corticotropine et le cortisol qui est sécrété en réponse à la stimulation des glandes corticosurrénales par cette dernière^[160]. Le taux élevé de ces hormones étant nécessaire pour le développement normal du fœtus. Or l'axe corticotrope, faisant intervenir l'hypothalamus, l'hypophyse et la corticosurrénale, joue un rôle déterminant dans le stress chronique et l'apparition de la dépression.

Au cours du premier trimestre, en raison de ces changements hormonaux, les femmes peuvent présenter des réactions psychologiques mineures qui sont le plus souvent transitoires, caractérisées par des sautes d'humeur rapides. Il s'agit notamment de labilité émotionnelle, inquiétudes, irritabilité, dysphorie, trouble du sommeil, modification des conduites alimentaires, grignotage, fatigue, tout en pouvant ressentir un inconfort physique. D'autre part, si ces perturbations hormonales deviennent plus marquées durant ce trimestre, des épisodes dépressifs peuvent alors survenir. Ils s'expriment dans la majorité des cas par une symptomatologie dépressive, centrée sur la crainte de ne pas être capable de donner naissance à un bébé, ou bien encore d'avoir un accouchement difficile, de ne pas savoir satisfaire les besoins de l'enfant, à laquelle s'ajoutent : asthénie, crise de larmes, sentiments d'impuissance et dévalorisation du rôle de future mère.

Pendant le deuxième trimestre, l'organisme de la plupart des femmes enceintes s'ajustent aux changements hormonaux. Elles ont conscience des mouvements du bébé, se sentent en général beaucoup mieux et ressentent moins de symptômes gênants pendant ce trimestre.

Enfin, pendant le troisième trimestre, les malaises liés à la grossesse et les symptômes de la dépression présentent de nouveau une clinique similaire. Les femmes ont un appétit réduit, des difficultés à dormir et sont souvent épuisées. Les femmes déprimées peuvent de nouveau éprouver un sentiment de tristesse permanent, un sentiment de désespoir, avoir des crises de larmes, et dans les cas sévères, des pensées suicidaires.

1.1.3. LE DIAGNOSTIC DE LA DÉPRESSION PENDANT LA GROSSESSE

Il existe aujourd'hui une prise de conscience de la part des autorités de santé quant à la nécessité de déceler une dépression chez la femme enceinte. En dépit de ce constat, les recherches effectuées durant ces 25 dernières années se sont focalisées sur la dépression du postpartum. Ce n'est que depuis 6 ans que la dépression durant la grossesse est de nouveau mentionnée dans la littérature scientifique et parfois même grand public.

En effet, il paraît crucial de la diagnostiquer tôt durant la grossesse, cette maladie pouvant affecter négativement l'issue de la grossesse et la santé néonatale. Non traitée, elle

augmente le risque d'accouchement prématuré et de petit poids de naissance d'une part et peut se prolonger au-delà de l'accouchement d'autre part. De plus, nous savons qu'une dépression postnatale peut interférer avec le développement des liens mère-enfant et avoir des conséquences cognitives, émotionnelles et comportementales pour l'enfant^[88, 177].

Le diagnostic de dépression est établi soit sur les plaintes énoncées par le patient (tristesse, fatigue, idées noires, perte d'appétit, troubles du sommeil...), sur les éléments rapportés par l'entourage qui indiquent un changement, voire une rupture dans le caractère et le comportement, soit sur les répercussions sociales engendrées par ce changement (baisse des performances sociales, moindre intérêt aux événements familiaux).

Le principal risque est ainsi de confondre symptômes dépressifs, très fréquents selon les aléas de la vie, et maladie dépressive. En effet, les symptômes de la dépression sont propres à chaque personne et peuvent varier en fonction du moment et des épisodes dépressifs successifs. C'est pourquoi ce diagnostic peut être difficile, en particulier à cause de symptômes physiques masquant parfois les symptômes émotionnels. Par conséquent, la dépression est souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée.

Ainsi qu'il l'a été précisé dans le chapitre concernant les échelles diagnostiques de la dépression, le diagnostic de dépression majeure est souvent posé par les psychiatres au cours d'entretiens cliniques structurés utilisant des critères décrits dans le DSM-IV^[1] au moyen de questions objectives posées. En effet, les 9 critères diagnostiques de la dépression sont classés en critères spécifiques :

- Humeur dépressive
- Pertes d'intérêt ou de plaisir pour les activités
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée
- Idées suicidaires récurrentes

et non spécifiques :

- Troubles du sommeil : insomnie ou hypersomnie
- Agitation ou ralentissement psychomoteur
- Troubles de l'appétit augmenté ou diminué avec perte ou gain de poids
- Difficulté de concentration
- Fatigue ou perte d'énergie.

Pour affirmer le diagnostic de dépression, la présence d'au moins 5 critères est nécessaire dont au moins 2 spécifiques qui doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur.

Des méthodes de dépistage, telle que le EPDS^[59] ont été développées pour évaluer la dépression puerpérale. Jusqu'ici, aucun outil de diagnostic n'a été spécifiquement conçu pour évaluer la dépression prénatale.

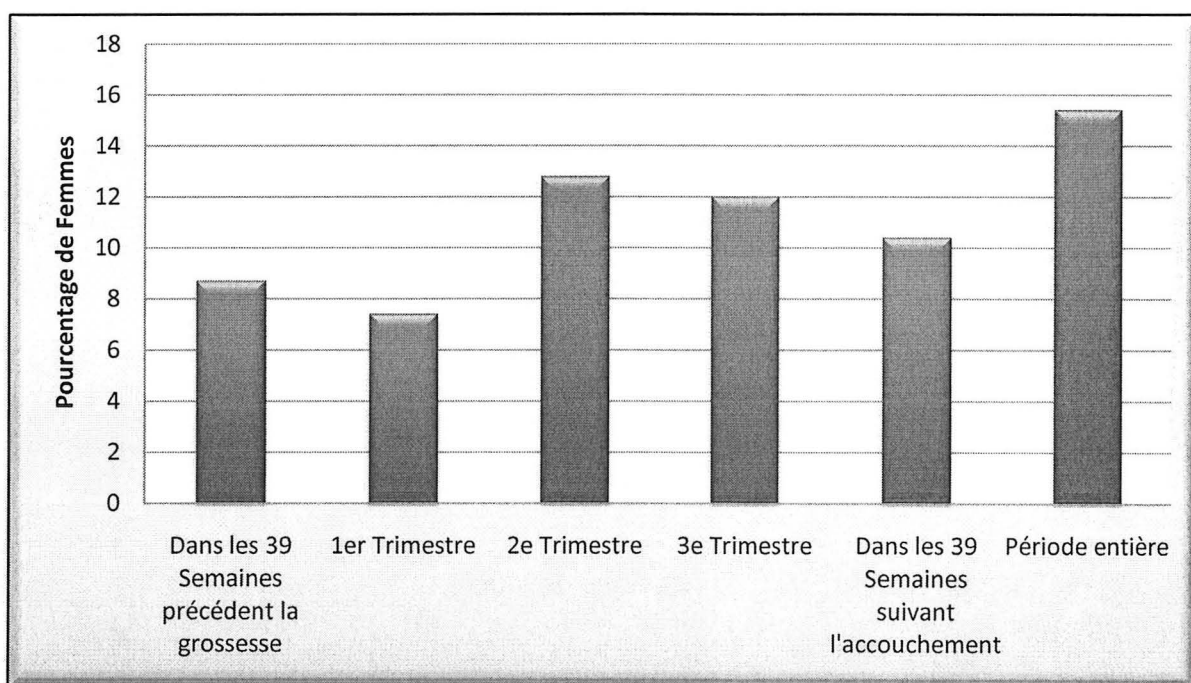
1.2. L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DÉPRESSION PENDANT LA GROSSESSE

La dépression est une maladie courante, invalidante mais traitable. En effet, comme l'ont démontré de nombreuses études internationales, la dépression est la principale cause d'incapacité chez les femmes âgées de 18 à 44 ans^[10]. De plus, il a été observé que le taux de prévalence de la dépression est beaucoup plus élevé chez la femme lorsqu'elle est en âge de procréer^[117]. En outre, l'une des constatations les plus curieuses mais uniformément documentées dans les études épidémiologiques indique que les taux de dépression parmi les garçons et les filles sont à peu près égaux jusqu'à la puberté mais que le taux chez les adolescentes double par rapport aux adolescents. Ce taux deux fois plus élevé de dépression chez la femme demeure ensuite constant jusqu'à la ménopause, puis fléchit graduellement jusqu'à la mort^[15]. La femme semble donc génétiquement plus à risque de développer une dépression que l'homme. Il n'apparaît de ce fait pas surprenant que la prévalence de la dépression soit accrue durant la grossesse. Ce qui donne un caractère spécial à la dépression durant la grossesse, c'est le contexte dans lequel elle se produit et les effets qu'elle peut avoir chez les femmes, les fœtus, les nourrissons et les familles^[7].

D'autre part, une étude prospective, élaborée par O'Hara et al, a décrit des proportions identiques de femmes dépressives entre les femmes enceintes et celles qui ne le sont pas^[159] et, plus récemment, une seconde étude, publiée par Halbreich^[94], a mis en évidence que le taux de dépression pendant la grossesse est comparable à celui obtenu pendant la période de reproduction de la femme, ce qui signifie pour cet auteur que la grossesse n'est ni protectrice

ni aggravante pour les troubles dépressifs. Enfin, Evans et al, ont indiqué la persistance des symptômes de la dépression durant la grossesse^[77].

En règle générale, les récentes études montrent qu'approximativement 10 % des femmes ressentent les symptômes de la dépression au cours de leur grossesse. La prévalence des épisodes dépressifs chez la femme enceinte en fonction du trimestre est respectivement de 7,4 % (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 2,2-12,6), de 12,8 % (IC à 95 % : 10,7-14,8), et de 12,0 % (IC à 95 % : 7,4-16,7) pour les premier, deuxième, et troisième trimestres^[32]. Une autre étude a rapporté un pic de prévalence à 11,0 % de dépression pendant le premier trimestre qui a chuté à 8,5 % durant le second et le troisième trimestre^[84]. Dans une analyse longitudinale, Josefsson et al^[111] ont examiné la proportion de femmes dépressives à la fin de leur grossesse et ont rapporté que 17 % d'entre elles en souffraient.



Graphique 1. Pourcentage de femmes présentant une dépression diagnostiquée avant, pendant et après la grossesse^[67].

Une étude de cohorte anglaise rapporte un taux de dépression probable (score obtenu à l'EPDS ≥ 11) de 14 % à la 32^{ème} semaine de grossesse^[47]. Dans l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2003^[2], le questionnaire concernant l'état de santé sur le plan psychologique au

cours de la grossesse révèle que : 9,7 % (IC à 95 % : 6,3-7,1) des femmes se déclarent ressentir des perturbations psychologiques, et 2,4 % (IC à 95 % : 2,1-2,6) déclarent se sentir mal. La majorité de ces femmes (57,4 % avec IC à 95 % : 54,6-60,2) déclare ne pas avoir reçu d'aide sur le plan psychologique ; 12,4 % ont reçu l'aide d'un psychologue ou d'un psychiatre ; enfin, 30,2 % ont reçu l'aide d'une autre personne.

Bien que la grossesse soit communément considérée comme une période de bien-être émotionnel, de récentes études, notamment le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)^[231] de 2001, nous indiquent qu'approximativement 10 % des femmes en âge de procréer, soit entre 18 et 44 ans, font l'expérience de symptômes cliniques caractéristiques de la dépression durant au moins un des trimestres de leur grossesse ou pendant un des mois de la première année suivant l'accouchement^[84]. De plus, celles qui possèdent des antécédents de dépression majeure présentent un risque accru de développer des épisodes dépressifs récurrents.

1.3. LES FACTEURS DE RISQUE DE LA DÉPRESSION

Différents facteurs peuvent contribuer au développement de la dépression pendant la grossesse^[94, 128]. Ces facteurs de risque fréquemment et classiquement retrouvés peuvent être classés en trois grandes catégories :

- Biologiques
- Psychologiques
- Socio-économiques

De nombreuses études ont mis en avant le fait que les antécédents personnels et familiaux de dépression représentent les facteurs de risques majeurs dans la survenue de troubles dépressifs durant la grossesse^[135].

1.3.1. LES FACTEURS DE RISQUE BIOLOGIQUE

- Les susceptibilités génétiques^[135].

Il a été démontré que certaines femmes peuvent être prédisposées génétiquement à la dépression. De plus, les antécédents familiaux psychiatriques^[23, 135] représentent un facteur de risque très important de développer cette maladie. Les femmes dont les parents souffrent de dépression, en particulier si leur mère a souffert de dépression postnatale, présentent un risque accru de souffrir également de cette pathologie pendant leur grossesse.

- Les antécédents personnels de dépression et de troubles de l'humeur^[23, 122, 135].

Si un tiers des dépressions majeures de la grossesse survient chez des femmes n'ayant pas d'antécédent de troubles de l'humeur, ces épisodes sont plus fréquents chez les femmes ayant des antécédents de dépression, surtout chez celles ayant arrêté leur traitement antidépresseur en raison de la grossesse. En effet 60 à 70 % de ces femmes rechutent, souvent au 1^{er} trimestre de grossesse^[153].

Le tiers des femmes qui ont été dépressives pendant l'adolescence ou au début de leur vie d'adulte connaîtra un autre épisode de dépression lors de leur grossesse.

- Les antécédents de dépression du postpartum^[130].

Plus de la moitié des femmes (de 50 à 62 %) qui ont souffert de dépression après la naissance de leur bébé en souffriront également lors de leur prochaine grossesse.

- La primiparité^[48].
- Grossesse non désirée ou problèmes de stérilité^[122].

Les femmes pour qui leur grossesse n'est pas désirée sont plus vulnérables à un état dépressif. Mais, le contraire peut également se produire. Une femme, infertile au premier abord qui réussit à devenir enceinte, peut également courir plus de risques d'être dépressive en raison des fluctuations des niveaux hormonaux subies pendant les essais pour tomber enceinte, suivies des changements hormonaux pendant la grossesse.

- La dénutrition, une anémie, un diabète gestationnel ou une pathologie thyroïdienne.

1.3.2. LES FACTEURS DE RISQUE PSYCHOLOGIQUE

La fragilité psychologique a souvent un retentissement néfaste lors de la grossesse^[206].

- Le jeune âge maternel (< 20 ans)^[194].
- Les antécédents d'abus sexuels ou de violence domestique, les conflits conjugaux^[78, 89, 122, 158].

L'abus sexuel durant leur propre enfance, ou bien les abus sexuels de la mère par son partenaire qui peut la violenter régulièrement ou les difficultés au sein du couple.

- Les antécédents d'accident obstétrical et d'avortement^[107].

La vulnérabilité à développer un épisode dépressif est accentuée par le fait d'avoir eu un antécédent d'accouchement par césarienne, un enfant décédé, mort-né, une interruption volontaire de grossesse (IVG), une interruption médicale de grossesse (IMG) ou des fausses couches.

- Un isolement affectif ou un environnement psychoaffectif inadapté.
- Un accident grave^[158], un enfant gravement malade, le décès d'un de ses proches.
- Des conduites addictives à des drogues, à l'alcool ou aux cigarettes.

1.3.3. LES FACTEURS DE RISQUE SOCIO-ÉCONOMIQUE

Il a été constaté de façon univoque qu'en fonction de la catégorie socio-professionnelle et de l'environnement dans lequel évoluent les parents, la grossesse ne se ressent pas de la même manière et la femme ne s'épanouit pas de façon identique dans son rôle de mère en devenant^[55, 166].

- L'isolement de la mère^[35] : le fait que la femme soit seule, sans conjoint, divorcée ou qu'il existe un manque de soutien de la part de son partenaire favoriserait les épisodes dépressifs.

- Le manque ou l'absence de soutien social.
- Un niveau socio-économique faible : la précarité sociale, la pauvreté^[202].
- Le faible niveau d'éducation ou d'instruction.
- La dépendance à des drogues et à l'alcool ou l'abus de ces substances.
- Des événements stressants vécus récemment^[40] : le licenciement ou le chômage, un déménagement, un changement d'emploi.

Une fois les patientes à risque identifiées, les médecins ainsi que les pharmaciens sont à même de jouer pleinement leur rôle de prévention par le biais d'informations durant toute leur grossesse. Il leur apparaît ainsi plus aisé de déceler précocement les signes de la maladie au cours de leur suivi médical : première dépression, exacerbation, ou rechute d'une dépression existante.

1.4. LES CONSÉQUENCES D'UNE DÉPRESSION NON TRAITÉE

La dépression, l'anxiété et le stress maternel peuvent engendrer des retentissements néfastes chez le fœtus et le nouveau-né. Non traitée, la dépression peut conduire la mère à des comportements dangereux. En effet, les femmes déprimées sont souvent moins enclines à bien manger et dormir, plus tentées de négliger leur hygiène personnelle, de fumer, de boire de l'alcool ou d'abuser de substances addictives. Elles sont moins susceptibles de mettre en application les soins prénataux préconisés ou de respecter les recommandations du médecin. En plus de la souffrance personnelle et de l'incapacité de s'occuper d'elle, ces femmes sont à risque d'auto-mutilation, voire même de se suicider, ce qui compromet la santé à la fois de la mère et de son fœtus^[95, 152]. De plus, la dépression non traitée durant la grossesse augmente le risque de développer une dépression du post-partum, ce qui risque d'altérer le lien d'attachement entre la mère et son enfant. D'autre part, il s'avère que les nourrissons nés de mères déprimées reçoivent parfois des soins physiques et psychologiques insuffisants. Enfin, les conséquences d'une dépression non traitée chez la mère peuvent également avoir de graves répercussions sur les autres enfants et le conjoint qui peuvent aussi souffrir des effets secondaires de la dépression maternelle^[12].

Un certain nombre d'études ont résumé les nombreuses complications obstétricales dues à la dépression prénatale non traitée^[20, 41, 93, 102]. Ces complications comprenaient : la pré-éclampsie, la naissance avant le terme, l'hypotrophie fœtale, les fausses-couches, les bas scores d'Apgar et les complications néonatales^[20]. La dépression engendre également des perturbations au niveau biologique, telles que des taux placentaires élevés de corticolibérine (CRH) et de cortisol (l'axe corticotrope jouant un rôle déterminant dans le stress chronique et l'apparition de la dépression), un déséquilibre de l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénalien avec augmentation des catécholamines et des bêta-endorphines, pouvant avoir des répercussions néfastes quant au développement du fœtus et du nouveau-né^[12, 66, 79, 193, 199]. Enfin, elle est corrélée avec des perturbations lors de l'acquisition du langage, des troubles de l'attention et du comportement et peut être responsable d'une activité et d'un développement neuronaux plus lents chez le nouveau-né durant l'enfance^[196]. Une récente étude^[157] réalisée en 2007 a signalé que la dépression prénatale sévère est associée à des perturbations importantes du sommeil^[171] chez les enfants âgés entre 18 et 30 mois.

1.5. LES TRAITEMENTS DE LA DÉPRESSION

Selon la sévérité des symptômes, il existe plusieurs recommandations dans le choix du traitement des épisodes de dépression majeure chez la femme enceinte, illustrées dans le tableau suivant :

Symptômes	Traitement
Légers à Modérés	I. Thérapies psychosociales A. Thérapie cognitive comportementale B. Psychothérapie interpersonnelle C. Thérapie de groupe D. Thérapie familiale et maritale E. Psychoéducation F. Psychothérapie de soutien II. UV thérapie
Modérés à Sévères ou A risque élevé de rechute	III. Pharmacothérapie (utilisée conjointement avec une thérapie psychosociale)
Risque de suicide ou Non tolérance/Non réponse aux médicaments	IV. Thérapie Electroconvulsive (ECT)

Tableau 1. Modalités de traitement de la dépression majeure durant la période périnatale^[213].

En cas d'épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l'accessibilité de ce type de traitement et des préférences du patient.

En cas d'épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention ; l'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée en cas de difficultés psycho-sociales ayant un retentissement marqué sur la vie du patient.

Dans l'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables. L'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée. Elle est également utile en cas de réponse seulement partielle à un traitement médicamenteux à dose efficace, en cas d'observance insuffisante, en cas de problèmes psychosociaux ou interpersonnels, ou de comorbidités associées^[224].

1.5.1. LES TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Selon les recommandations de l'AFSSAPS, la psychothérapie est recommandée en première intention pour traiter l'épisode dépressif de la femme enceinte^[212]. Les psychothérapies cognitives et cognitivo-comportementales, les psychothérapies de soutien et les psychothérapies interpersonnelles ont fait l'objet d'études contrôlées dans les dépressions d'intensité légère à modérée^[224]. Cependant, l'accès à ces psychothérapies est limité du fait que leur pratique exige une formation et des compétences particulières, tant sur le plan des concepts généraux que sur le plan des caractéristiques propres aux différentes formes de thérapie. Ainsi, une récente méta-analyse a identifié plusieurs psychothérapies utilisées usuellement dans le traitement de la dépression caractérisée qui ont eu un effet positif sur la dépression périnatale^[37]. Mais peu d'études ont évalué la psychothérapie chez la femme enceinte présentant une dépression d'intensité sévère, si ce n'est une étude randomisée et contrôlée concernant la psychothérapie interpersonnelle. Cette dernière a rapporté qu'un programme de psychothérapie interpersonnelle basé sur 16 semaines a présenté de meilleurs résultats qu'un programme d'éducation parentale en améliorant les scores du *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D)^[96], de l'EPDS et du *Clinical Global Impression Improvement* (CGI-I). Deux études ont confirmé l'amélioration de l'état dépressif chez des femmes enceintes ayant réalisé une psychothérapie interpersonnelle individuelle^[90]. De la

même manière, l'*American Journal of Psychiatry* (AJP) précise que la psychothérapie interpersonnelle est une méthode efficace comme traitement antidépresseur pendant la grossesse et doit être le traitement de première intention dans le traitement de la dépression antepartum^[189]. De plus, elle peut être ou non associée à un traitement antidépresseur pharmacologique. En effet, l'APA^[25] recommande cette prise en charge combinée chez les patientes souffrant de troubles dépressifs caractérisés sévères et notamment en cas de problèmes psychosociaux ou interpersonnels, ou de comorbidités associées. Elle est également utile en cas de réponse seulement partielle à un traitement médicamenteux à dose efficace, ou en cas d'observance insuffisante.

La luminothérapie ou la thérapie par les ondes ultra-violettes (UV) peut être une alternative aux traitements pharmacologiques purs. En effet, pour les personnes qui ne souhaitent pas prendre d'antidépresseurs durant leur grossesse et qui présentent des symptômes de variations saisonnières de leur état psychoaffectif, cette thérapie est particulièrement recommandée et utile. Elle s'est, de surcroît, avérée efficace pour le traitement de la dépression prénatale^[75, 164].

D'autre part, plusieurs observations ont pu montrer que la thérapie électro-convulsive (ECT) était une pratique relativement sûre et efficace durant la grossesse^[34, 140, 170]. Cependant, son indication doit respecter un certain nombre de critères d'inclusion, tels que ceux cités par *The American Psychiatric Association*^[17] : elle devrait être employée seulement lorsque les femmes présentent des épisodes dépressifs majeurs sévères ou intensément suicidaires et quand d'autres thérapies ou médicaments ont clairement échoué.

1.5.2. LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Selon les recommandations de l'Haute Autorité de Santé (HAS) en collaboration avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), la prise en charge de la dépression par un traitement médicamenteux n'est préconisée que dans les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée ou sévère^[212].

Aujourd'hui, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) sont les plus

communément utilisés pour traiter la dépression en général et plus particulièrement durant la grossesse^[56]. Les antidépresseurs plus anciens, tels les antidépresseurs tricycliques, ne sont plus recommandés dans le traitement de première intention de la dépression majeure car présentent davantage d'effets indésirables (surtout de type anticholinergiques) avec des complications cardiaques importantes en cas de surdosage (troubles de la conduction, tachycardie), ainsi que sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire.

La classe des ISRS comprend 6 molécules, à savoir :

- La Fluoxétine : Prozac[®] (Lilly France)
- La Paroxétine : Deroxat[®] (GlaxoSmithKline)
- Le Citalopram : Seropram[®] (CSP Lundbeck)
- L'Escitalopram (énantiomère (S) actif du racémique citalopram) : Seroplex[®] (Lundbeck SAS)
- La Sertraline : Zoloft[®] (Pfizer)
- La Fluvoxamine : Floxyfral[®] (Solvay Pharma)

Lorsque l'indication de traiter une femme enceinte au moyen d'un traitement médicamenteux est posée, il convient de peser les risques malformatifs et foetotoxiques avec le risque de ne pas traiter la dépression chez la mère. Ainsi, dans chaque cas, le risque lié à l'utilisation d'un antidépresseur doit être comparé à celui de ne pas traiter la dépression maternelle, ce qui est très difficile.

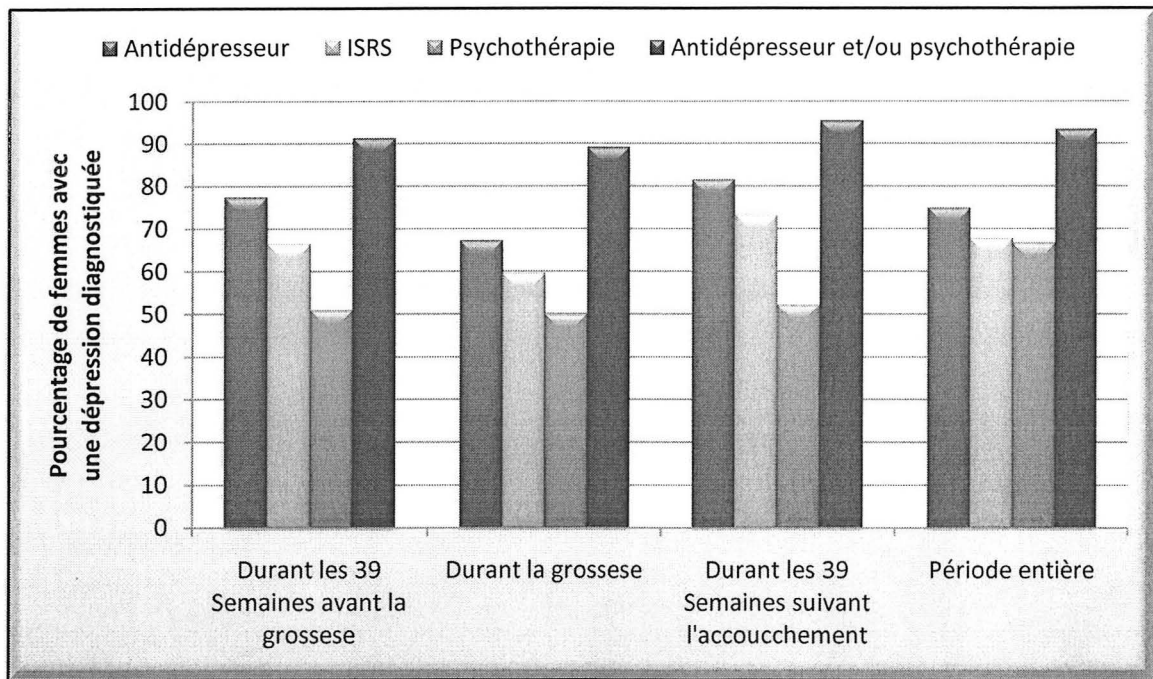
En effet, tous les psychotropes possèdent la propriété pharmacocinétique de traverser la "barrière placentaire" et par conséquent d'engendrer potentiellement plusieurs types d'effets indésirables^[100] :

- Anomalies congénitales : risques malformatifs
- Foetotoxicité
- Imprégnation néonatale : syndrome sérotoninergique
- Syndrome de sevrage néonatal
- Atteinte du développement à long terme de l'enfant

1.5.3. LES ENJEUX ET RISQUES DU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

En temps normal, le traitement pharmacologique de la dépression semble parfois compliqué, nécessitant dans certains cas de nombreuses substitutions entre les différentes classes médicamenteuses afin de trouver la meilleure alternative. Mais la grossesse vient compliquer sa mise en œuvre et traiter de façon efficace la dépression d'une femme enceinte se présente alors comme un enjeu. En effet, pour les femmes qui présentent une dépression préexistante, la grossesse peut venir interrompre la continuité du traitement administré avant la grossesse. De plus, du fait qu'au moins la moitié des grossesses n'est pas planifiée, les femmes qui deviennent enceintes alors qu'elles prennent déjà un traitement antidépresseur sont susceptibles de prendre un ISRS. C'est pourquoi, la considération de l'utilisation de médicaments, pris pendant la période de préconception ou pendant la grossesse, exige que les risques potentiels des médicaments antidépresseurs sur le développement fœtal soient pesés face à la sévérité de la maladie pour la mère.

Depuis plusieurs décennies, l'utilisation d'antidépresseur, et plus particulièrement d'ISRS au détriment d'antidépresseurs tricycliques, s'est considérablement accrue aux États-Unis, bien que les répercussions sur les femmes enceintes ne soient pas pour autant connues. Une étude récente publiée en 2006 a rapporté qu'en 2001, 5 % de femmes enceintes en Colombie-Britannique avaient pris un ISRS pendant la grossesse^[162]. D'autres études ont estimé que plus de 9 % de femmes enceintes ont pris un ISRS à un moment donné de leur grossesse^[52, 57, 174, 175, 198]. Ces taux suggèrent qu'un nombre non négligeable de femmes enceintes prennent un traitement antidépresseur pendant au moins une partie de leur grossesse, alors que dans les ouvrages scientifiques publiés depuis 2005 apparaissent des mises en garde concernant l'utilisation des ISRS pendant la grossesse et la probable responsabilité de ces antidépresseurs dans la survenue de malformations congénitales, mais qui ne sont pas encore imputables à ces médicaments. À la lumière de ces risques nouvellement identifiés pour le fœtus et de l'augmentation globale de la consommation d'antidépresseurs, la surveillance de la prévalence de femmes dépressives et l'utilisation d'antidépresseurs avant, pendant, et après la grossesse présente donc un intérêt particulier.



Graphique 2. Pourcentage des femmes dépressives traitées pour la dépression avant, pendant et après la grossesse^[67].

Au cours de l'année 2006 au Canada, le nombre de conseils donnés aux femmes enceintes ainsi qu'à leur prescripteur, par le programme *Motherisk* sur la sécurité et les risques de l'utilisation d'antidépresseurs durant la grossesse s'est accru considérablement^[72]. La question de l'innocuité des antidépresseurs durant la grossesse était fréquemment posée du fait de l'imprécision des données scientifiques à ce sujet.

1.6. LES CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES ET CINÉTIQUES DES ISRS

Les ISRS sont les antidépresseurs les plus prescrits dans le traitement des états dépressifs majeurs du DSM-IV. Ces antidépresseurs sont qualifiés de sérotoninergiques car ils augmentent les concentrations de sérotonine (5-HT) intra-synaptique en bloquant spécifiquement le transporteur de cette monoamine. Ces antidépresseurs sérotoninergiques se sont beaucoup développés, en raison d'une efficacité voisine de celle des tricycliques mais avec des effets anticholinergiques faibles et une absence de toxicité cardiaque. Toutefois, si le

mécanisme d'action des ISRS s'explique initialement par une inhibition de la recapture de la sérotonine, leur action thérapeutique met en jeu une modification de la transmission sérotoninergique beaucoup plus complexe. En effet, leur effet antidépresseur n'apparaît qu'en deux à trois semaines, alors que leur effet inhibiteur de la recapture est immédiat.

Deux des neuf noyaux sérotoninergiques du tronc cérébral, les noyaux du raphé dorsal et médian, sont composés de neurones dont les fibres se terminent dans de nombreuses régions cérébrales comme la partie antérieure du cerveau et le système limbique. Au niveau du système nerveux central, la sérotonine, après avoir été libérée dans l'encéphale au niveau des terminaisons axonales des neurones sérotoninergiques du raphé en fonction de l'activité électrique neuronale, peut activer différents récepteurs post-synaptiques. Ensuite, elle est soit inactivée par métabolisme dans la fente synaptique, soit recaptée par les terminaisons pré-synaptiques par un transporteur spécifique de la sérotonine, au niveau duquel agissent les ISRS^[6]. Ces derniers, en inhibant la recapture de la sérotonine, augmentent la teneur en sérotonine présente au niveau de la fente synaptique, ce qui permet de compenser le taux de sérotonine plus bas observé chez les personnes déprimées et ainsi de restaurer la transmission déficiente.

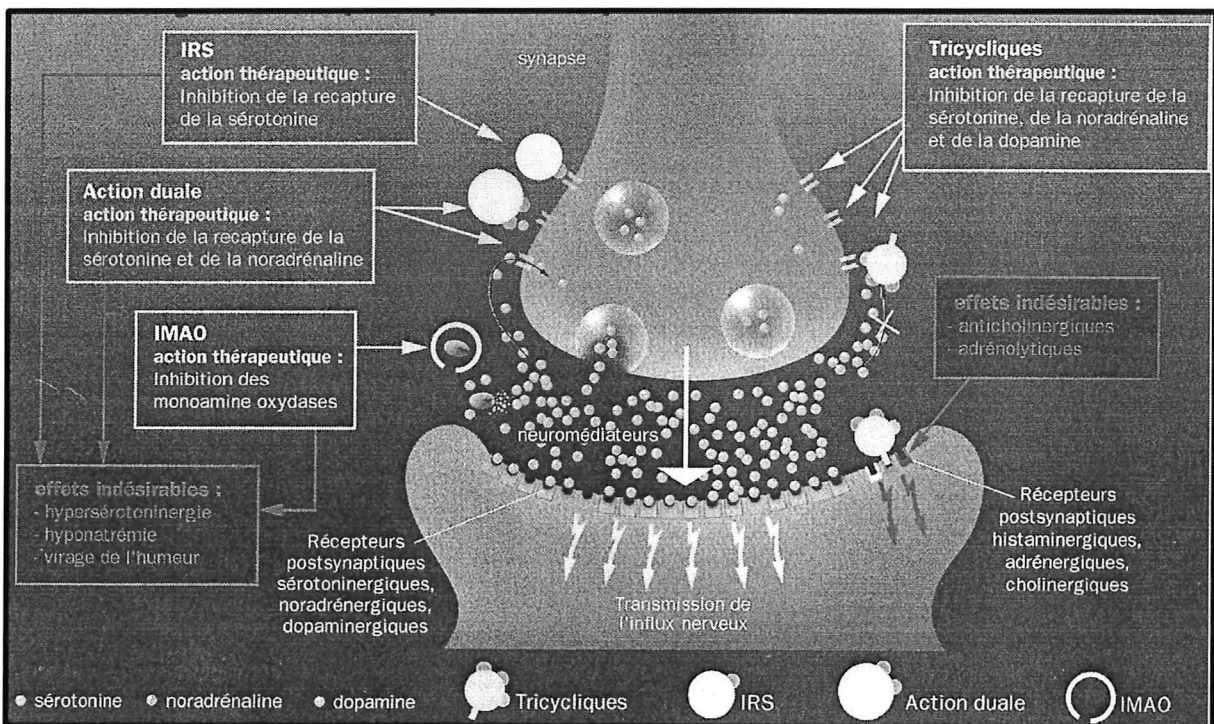


Figure 2. Mode d'action des différents antidépresseurs^[5].

Parallèlement, la sérotonine est libérée au niveau somatodendritique des neurones sérotoninergiques du raphé, d'une façon indépendante de leur activité électrique, mais ne peut plus être recaptée au niveau somatodendritique lorsque sa concentration extracellulaire atteint un certain niveau du fait de l'inhibition de la recapture exercée par les ISRS. Ainsi, la sérotonine extra-neuronale libérée, ayant une forte affinité pour les auto-récepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques ainsi que pour les récepteurs pré-synaptiques 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}, va se fixer sur ces récepteurs et ainsi les activer. Ces auto-récepteurs 5-HT_{1A} vont alors exercer un rétrocontrôle négatif sur la synthèse et la libération de la sérotonine, par hyperpolarisation de la membrane neuronale pré-synaptique, ce qui a pour conséquence d'inhiber l'activité électrique du neurone sérotoninergique, aboutissant à la diminution de la libération de sérotonine par les terminaisons axonales^[126] – contraire, dans un premier temps – à l'effet recherché. Ce n'est que lors d'une administration prolongée et répétée d'un ISRS que l'augmentation de sérotonine au niveau somatodendritique induit une hyperactivation des auto-récepteurs 5-HT_{1A}, et donc leur désensibilisation progressive, décelable dès le 3^{ème} jour de traitement^[126]. Se produit alors une inhibition de l'hyperpolarisation de la membrane neuronale pré-synaptique ce qui a pour effet de lever l'inhibition de l'activité électrique du neurone sérotoninergique dont la conséquence est une augmentation de la libération de sérotonine par les terminaisons axonales ce qui aboutit à une teneur plus élevée en sérotonine dans la fente synaptique^[38, 61, 190]. La sérotonine ainsi libérée au niveau terminal peut se fixer sur les différents récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques. L'étape finale est la désensibilisation des récepteurs post-synaptiques et ce n'est qu'à ce stade, que les effets thérapeutiques sont observés, c'est-à-dire au bout de 2 à 3 semaines de traitement^[203].

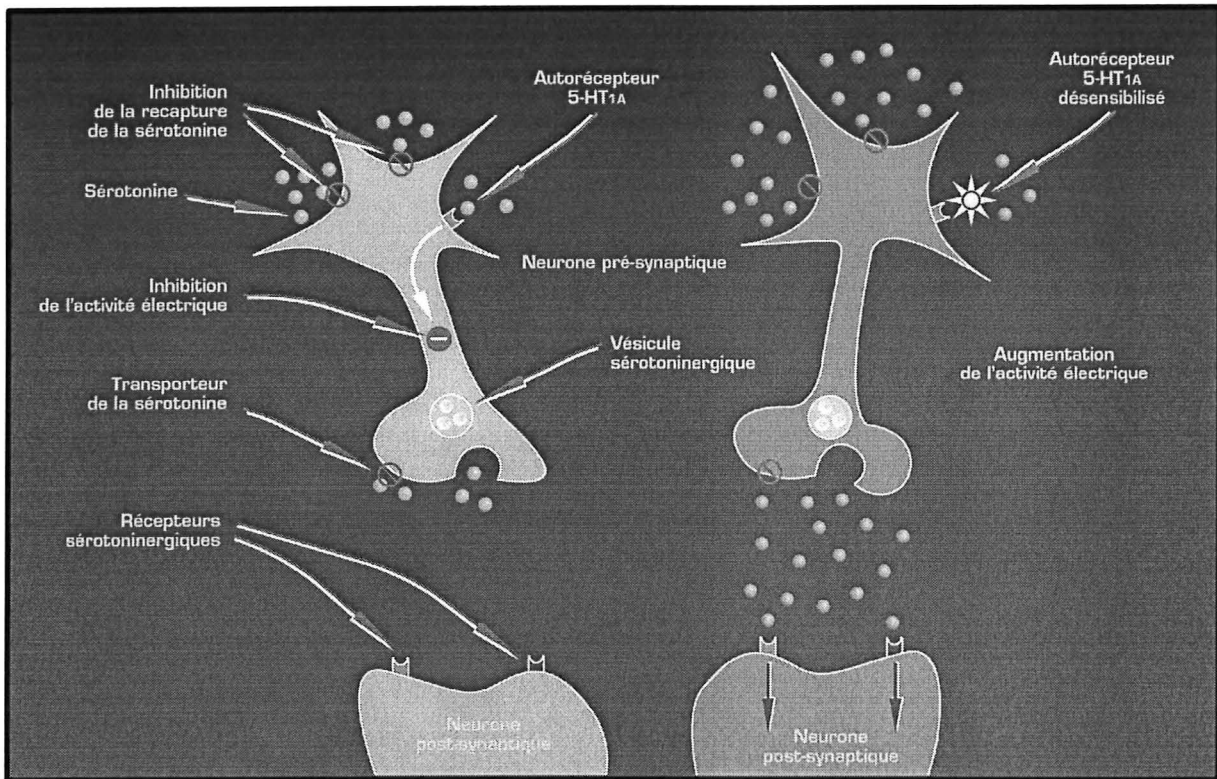


Figure 3. Mécanisme d'action des ISRS^[230].

Bien que tous les médicaments de cette classe inhibent la recapture de la sérotonine, leur sélectivité pour ce site présente des variations considérables :

- La paroxétine n'a que peu d'affinité pour les transporteurs de la noradrénaline ou de la dopamine. Elle n'a également qu'une faible affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques, ce qui contribue à sa meilleure tolérance par rapport aux antidépresseurs tricycliques. Elle n'a qu'une affinité négligeable pour les récepteurs alpha-2 et bêta-adrénergiques, dopaminergiques D2, histaminergiques H1 et sérotoninergiques 5-HT2. La paroxétine est également dépourvue d'effets hémodynamiques et électrophysiologiques cardiaques cliniquement significatifs. Elle réduit et retarde les phases de sommeil paradoxal mais n'affecterait pas les autres paramètres du sommeil. Elle n'a que peu d'effet sur l'activité psychomotrice et ne potentialise pas les effets de l'alcool^[91].
- La fluoxétine n'est pas seulement un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Elle aurait des actions secondaires importantes sur les récepteurs 5-HT_{2C}, peut-être en les stimulant directement. A de fortes doses, elle peut également inhiber la recapture de la noradrénaline.

- Le citalopram présente, parmi les ISRS actuellement disponibles sur le marché, la meilleure sélectivité pour les récepteurs de la sérotonine, ce qui explique que son profil d'effets indésirables soit moindre^[112].
- La sertraline exerce un effet d'inhibition de la recapture de la dopamine, ainsi qu'un effet d'activation des récepteurs sigma dans une certaine mesure.
- La fluvoxamine posséderait une affinité pour les récepteurs sigma, qui sont actifs dans la modulation des neurotransmissions cholinergique, glutaminergique, et dopaminergique. Les modèles animaux suggèrent que les récepteurs sigma participent à l'apprentissage et à la mémoire, à la psychose, aux comportements agressifs et à l'anxiété.

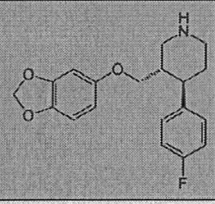
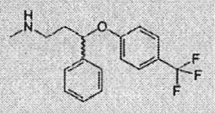
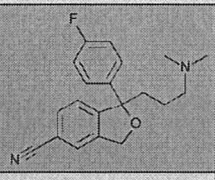
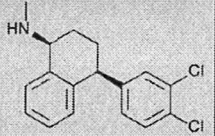
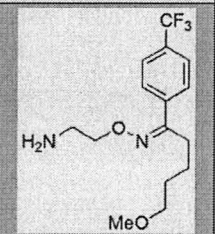
DCI	Formule	Voies d'administration	Biodisponibilité	Pic plasmatique (h)	Fixations protéines plasmatiques	Premier passage hépatique	Métabolites actifs	Élimination rénale	Demi-vie élimination (h)
Paroxétine		PO		2 à 8	95%	oui	non	70%	24
Fluoxétine		PO	70-85%	6 à 8	95%	oui	oui Nor-fluoxétine	60%	96-144
Citalopram		PO IVL	80% 100%	2 à 4	< 80%	non	oui Démethyl-citalopram	15%	33
Sertraline		PO	88%	5 à 8	98%	oui	non	50%	26
Fluvoxamine		PO	53%	3 à 8	80%	oui	non	90%	17-22

Tableau 2. Profil pharmacocinétique des molécules ISRS

1.7. LES DIFFÉRENTS RISQUES DUS AUX MÉDICAMENTS

Alors que les ISRS étaient souvent considérés d'un emploi sûr pendant la grossesse, de récentes études suggèrent une augmentation du risque de complications néonatales suite à une exposition *in utero* à l'une de ces molécules : la paroxétine, que nous allons aborder plus particulièrement. Tout d'abord elle a été associée à une augmentation significative du risque de malformations congénitales majeures chez les nouveau-nés exposés à cette molécule durant le premier trimestre de grossesse, ce qui était déjà documenté avec la clomipramine (Anafranil®), un antidépresseur tricyclique. D'autre part, les ISRS ont également été associés à des risques lors de la prise en dehors de l'organogenèse qui s'étend du 13^{ème} au 56^{ème} jour après la conception. Le plus fréquent est la toxicité néonatale et le plus grave est l'hypertension pulmonaire chez le nouveau-né.

1.7.1. LES RISQUES MALFORMATIFS

Les malformations pouvant résulter de la prise d'ISRS durant la gestation correspondent à des anomalies morphologiques des organes qui sont la conséquence d'une perturbation pendant les processus morphogénétiques du développement de l'embryon. Elles interviennent entre la 3^{ème} semaine et le 3^{ème} mois de la grossesse. Les facteurs favorisants ou déclenchants sont appelés des facteurs tératogènes, et les médicaments interviennent comme des facteurs exogènes, dont certains ont des propriétés tératogènes.

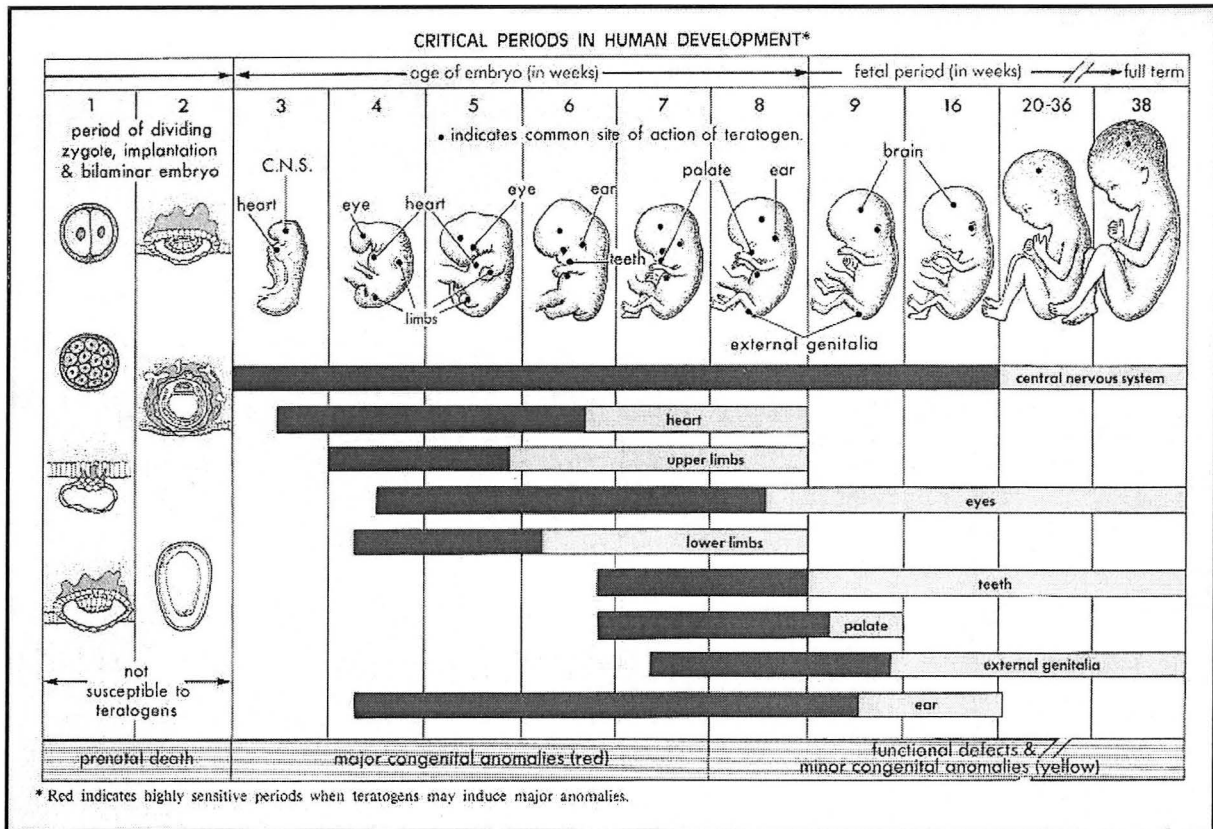


Figure 4. Périodes critiques lors du développement humain^[8].

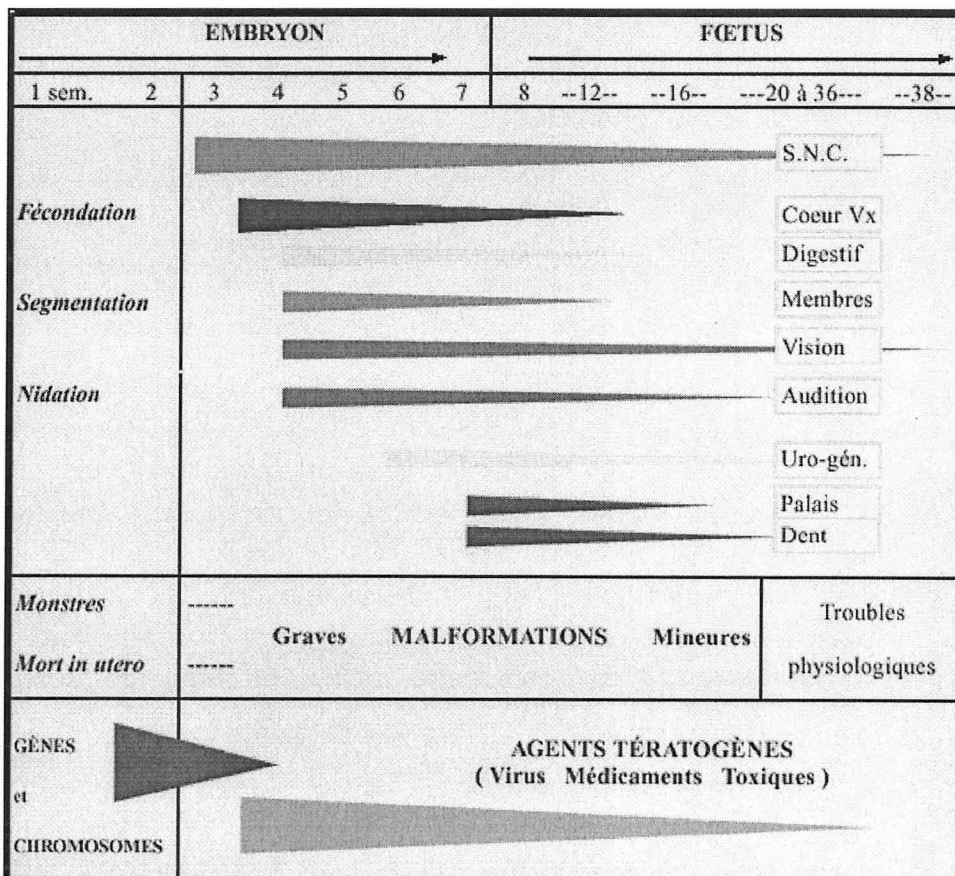


Figure 5. Conséquences de l'exposition in utero à un agent tératogène en fonction de la période gestationnelle^[214].

La prise de médicaments au cours de la grossesse suscite généralement une certaine inquiétude chez les femmes enceintes, partagée en partie par le corps médical. Les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques ont conduit à abandonner la notion fortement ancrée de "barrière" placentaire protectrice au profit de celle d'un placenta "zone d'échanges" entre la mère et le fœtus.

Suite à l'exposition *in utero* à un ISRS, il existe un risque malformatif potentiel pour le nouveau-né dû à une possible interaction avec la mise en place des organes, lors de l'organogénèse. Ainsi, des données inquiétantes concernant un effet tératogène possible des ISRS ont été publiées fin 2005 par le laboratoire fabriquant la paroxétine, GlaxoSmithKline (GSK), en particulier cardiaque. En effet, il a été signalé dans un certain nombre d'études que nous détaillerons par la suite, que l'exposition *in utero* à la paroxétine durant le premier trimestre pourrait être responsable de deux fois plus de malformations cardiaques congénitales, notamment des anomalies du septum interventriculaire ayant pour conséquence une communication interventriculaire. Quelques cas d'anomalies du septum interauriculaire ont également été rapportés. Ces anomalies septales peuvent être classées en termes de gravité, celles asymptomatiques qui peuvent se résoudre spontanément et celles symptomatiques qui peuvent exiger une chirurgie réparatrice. En effet, cette prise de paroxétine lors du premier trimestre coïncide avec l'organogénèse du cœur, qui débute à la 3^{ème} semaine de vie intra-utérine par la constitution du tube cardiaque à J19 et qui se prolonge jusqu'à la 12^{ème} semaine de vie intra-utérine.

1.7.2. LES RISQUES FOETOTOXIQUES ET NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Les conséquences de la prise d'antidépresseur chez la femme enceinte sur le développement comportemental du nouveau-né ont été étudiées chez le rat^[132]. Chez cet animal, les études ont montré un effet délétère avec certains ISRS, notamment avec le citalopram sur le développement moteur et la capacité de réaction. En effet, l'exposition au citalopram au cours du développement est responsable chez le rat adulte d'une augmentation de l'activité motrice et d'altérations de l'activité sexuelle. Les études humaines n'ont pas, à notre connaissance, rapporté de telles perturbations du développement. Cependant, bien que dans l'espèce humaine, les données à ce sujet soient encourageantes, elles ne se rapportent

qu'à un petit nombre d'enfants. Le risque d'altération du système sérotoninergique, responsable de troubles neurocomportementaux chez le grand enfant et l'adulte ne peut donc être exclu.

1.7.3. LES COMPLICATIONS NÉONATALES

Plusieurs études de cohorte ont été menées pour préciser le risque de complications néonatales dues à la prise d'ISRS. En 2005, une méta-analyse a recensé neuf études portant sur plus de 1000 nouveau-nés ayant été exposés aux ISRS à la fin de la grossesse^[149]. Malgré l'hétérogénéité des recherches, les chercheurs ont mis en évidence un risque de complications néonatales augmenté de trois fois (risque relatif de 3,0 avec IC à 95 % : 2,0-4,4) et un risque d'admission en soins spécialisés augmenté de près de trois fois (risque relatif de 2,6 avec IC à 95 % : 1,4-4,7). En termes absolus, on estime que 20 à 30 % des nouveau-nés exposés au médicament vont présenter des complications néonatales de nature et de gravité variées^[52].

L'étiologie de ces complications est sujette à controverse. Les premiers observateurs avaient suggéré l'idée d'un syndrome de sevrage comparable à celui des adultes cessant abruptement leur antidépresseur. Cependant, la survenue précoce des complications après la naissance, la durée limitée des signes et les données pharmacocinétiques sont davantage en faveur d'une toxicité sérotoninergique^[109, 149].

1.7.3.1. LES SIGNES D'IMPRÉGNATION

Les signes d'imprégnation se traduisent par un syndrome sérotoninergique, conséquence d'un excès de sérotonine dans le système nerveux central du nouveau-né, suite à l'exposition *in utero* à un ISRS. Il n'existe pas de définition consensuelle de ce syndrome ni de description typique, mais une série de symptômes associés : neuropsychiques (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma), moteurs (myoclonies, tremblements, hyper-réflexie, rigidité, hyperactivité), végétatifs (hypo ou hypertension artérielle, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frissons) ou digestifs (diarrhées)^[146].

1.7.3.2. LE SYNDROME DE SEVRAGE

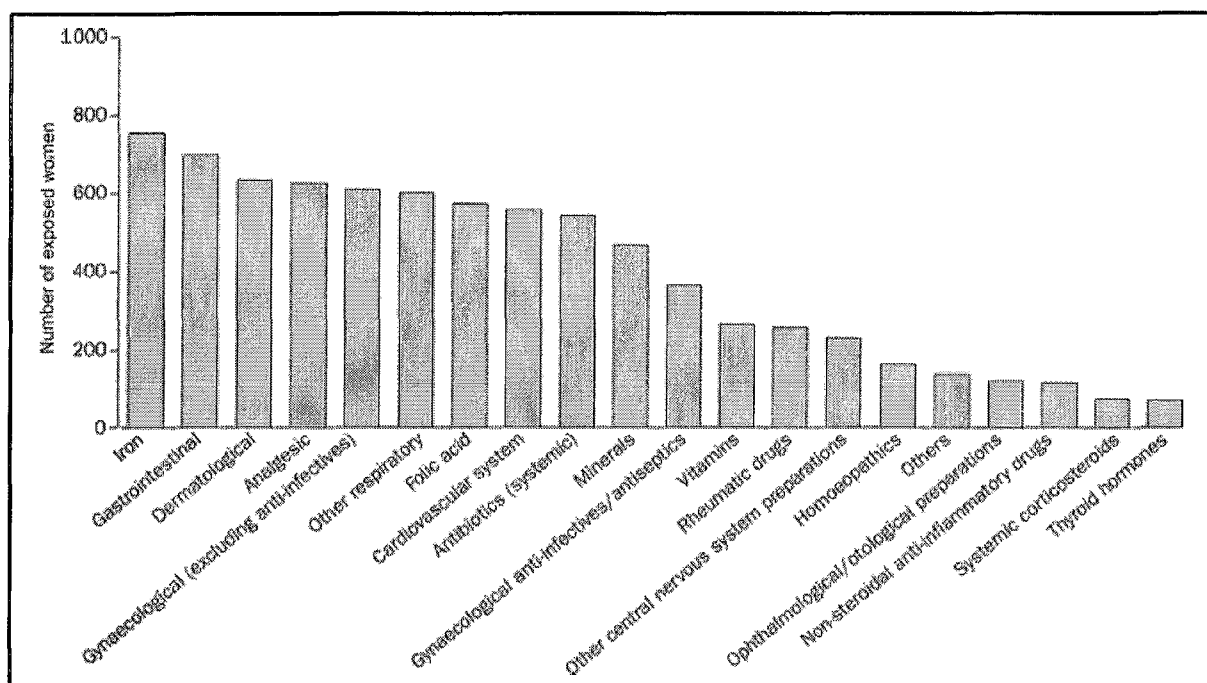
Plusieurs études ont rapporté la survenue d'un syndrome de sevrage chez les nouveau-nés exposés à un ISRS à dose thérapeutique recommandée au cours du troisième trimestre de la grossesse et ce jusqu'à l'accouchement^[211]. Cette constatation remet en cause l'innocuité des différents médicaments de cette classe. Les symptômes de sevrage apparaissent habituellement dans les 5 premiers jours suivant la naissance et associent des pleurs constants, une agitation, une irritabilité, une tachypnée due à des troubles respiratoires, une augmentation du tonus musculaire et des réflexes, des tremblements, des troubles du sommeil et de l'alimentation, des convulsions^[179]. Ils peuvent persister quelques semaines et finissent par disparaître le plus souvent de façon tout à fait spontanée (de 5 jours à 6 semaines). Ces complications peuvent nécessiter une surveillance accrue de ces nouveau-nés dans une unité de soins néonataux spécialisée pendant quelques jours après leur naissance, jusqu'à ce que les symptômes de sevrage aient disparu. En outre, il s'est avéré que ces complications peuvent survenir quelle que soit la dose d'ISRS prise par la mère, mais ils surviennent généralement le plus souvent avec des doses importantes.

Toutefois, il paraît difficile de faire la différence entre syndrome sérotoninergique et syndrome de sevrage du fait que la symptomatologie soit assez semblable. De plus, les deux mécanismes peuvent se succéder. Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments pourraient permettre d'orienter l'interprétation. Ainsi la fluoxétine qui présente une longue demi-vie d'élimination plasmatique peut davantage exposer à un syndrome sérotoninergique à la naissance. En revanche, la paroxétine de demi-vie plus courte peut favoriser la survenue d'un syndrome de sevrage. Cependant, les taux plasmatiques obtenus chez certains nouveau-nés n'ont toujours pas permis de conclure sur l'un ou l'autre des syndromes. Il reste donc une incertitude quant au rôle de la demi-vie d'élimination des ISRS dans la survenue de ces syndromes.

1.8. LA PERCEPTION DU RISQUE MÉDICAMENTEUX PENDANT LA GROSSESSE

1.8.1. LA PERCEPTION DU RISQUE PAR LES SOIGNANTS

Il a fallu attendre les années soixante et le drame du thalidomide pour admettre que l'utilisation de médicament au cours de la grossesse pouvait occasionner des effets néfastes et irréversibles chez le nouveau né^[81]. L'utilisation de ce médicament comme traitement symptomatique des nausées et des vomissements chez les femmes enceintes au cours du premier trimestre a conduit à la naissance de quelques 10000 enfants présentant de graves malformations des membres (phocomélie). Depuis cette époque, une attention toute particulière est portée sur les risques des différents médicaments pour l'embryon et le fœtus, tâche d'autant plus délicate que les femmes enceintes sont systématiquement exclues des études cliniques menées sur les médicaments avant leur commercialisation et l'exposition d'une femme enceinte à des agents exogènes suscite de vives inquiétudes partagées par le grand public et le corps médical. Or, au cours d'une grossesse connue (ou prévue), des traitements peuvent être nécessaires, voire indispensables à l'équilibre psychique de la mère. Le prescripteur devra donc évaluer le bénéfice attendu d'une thérapeutique, au regard des risques connus (ou potentiels) pour le futur enfant, en fonction de son âge gestationnel au moment du traitement. Compte-tenu de la méconnaissance des effets de la plupart des médicaments pendant la grossesse, la prudence est souvent de mise. Or, cette tentation de "sous-traiter" les femmes enceintes peut constituer une grave erreur, dont les conséquences (humaines et médico-légales) sont souvent mal évaluées et non envisagées.



Graphique 3. Proportion des différentes classes de médicaments prescrits au cours de la grossesse^[123].

La femme enceinte et le futur nouveau-né sont liés sur les plans physiologique et métabolique. A l'exception des molécules de poids moléculaire supérieur à 600 Daltons, comme le sont les héparines (héparine calcique, héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et héparine non fractionnée (HNF)) et l'insuline, tout médicament administré à la mère traverse le placenta par l'intermédiaire de la circulation maternelle et fœtale et peut avoir des répercussions immédiates ou lointaines sur l'embryon, le fœtus et le nouveau-né. Ainsi, l'analyse du risque médicamenteux nécessite : la bonne connaissance du calendrier de développement de l'embryon, des paramètres pharmacologiques de chaque produit et la prise en compte des modifications physiologiques consécutives à l'état de grossesse.

D'après une enquête française menée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse auprès de professionnels de santé, il a été mis en évidence que le potentiel tératogène et foetotoxique de médicaments courants reste mal connu des médecins généralistes ainsi que des pharmaciens. Cette étude a montré qu'inversement, lorsqu'un risque est perçu, celui-ci est surestimé par rapport au risque décrit dans la littérature^[169]. Il y a donc un risque de réactions inappropriées des praticiens.

La prescription de médicaments chez la femme enceinte et la prise de décision à la suite d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse nécessitent pour le prescripteur l'évaluation du risque malformatif ou foetotoxique du médicament. Une sous estimation ou la

méconnaissance du risque expose l'embryon et le fœtus à la survenue de malformations ou pathologies néonatales. Une surestimation du risque, au contraire, peut conduire à ne pas prescrire des médicaments nécessaires à la patiente ou du moins sous-traiter une femme enceinte, à l'inquiéter (et potentiellement entraîner une IVG évitable) ou à renoncer à une grossesse lors d'une pathologie traitée au long cours, bien qu'il paraît évidemment difficile de rassurer une femme ayant précédemment donné naissance à un enfant malformé.

Cette dernière observation s'accorde avec les résultats d'une étude espagnole^[178] récente concernant des médecins et des étudiants en médecine qui montre que le risque malformatif est surestimé par les professionnels de santé, mais que l'évaluation du risque s'améliore en fonction du nombre d'années d'études. Elle souligne la nécessité d'information et de formation des professionnels de santé dans ce domaine, la méconnaissance du risque pouvant conduire à une prise de décision inadaptée.

1.8.2. LA PERCEPTION DU RISQUE PAR LES PATIENTES

Prendre des médicaments pendant la grossesse n'est jamais anodin. La plupart des femmes pensent qu'en étant enceinte, il est préférable de ne pas prendre de traitement médicamenteux, car celui-ci pourrait avoir un retentissement néfaste sur le développement de leur bébé. "Moins elles prennent de médicament, mieux c'est pour le bébé".

De plus, concernant la prise d'antidépresseur pendant la grossesse, du fait qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de données fiables et validées sur l'innocuité des ISRS durant la grossesse et l'absence de conséquences pour le nouveau-né, les femmes enceintes qui présentent un état dépressif ne savent pas quel comportement adopter. Elles se trouvent dans l'incompréhension totale, entre les conseils de leur psychiatre qui affirme que les ISRS ne sont pas dangereux pour le fœtus et les mises en garde de leur gynécologue qui a été sensibilisé à l'augmentation du risque de survenue de malformations congénitales chez le nouveau-né, notamment des anomalies cardiaques. C'est pourquoi, bon nombre d'entre elles cherchent des explications sur des forums internet ou des moteurs de recherche^[225], recueillant un maximum de conseils et de témoignages de femmes ayant eu les "mêmes problèmes", espérant que les cas de certaines femmes pourront être transposables au leur. Cependant, elles n'imaginent pas

la portée de ces conseils et des conséquences que cela peut entraîner pour le déroulement de leur grossesse si par exemple une femme leur conseille de ne pas aller consulter un médecin, ce qui constitue un risque important pour le devenir de leur grossesse. Les femmes qui se retrouvent sur ces forums de discussions n'ont en général pas conscience de la particularité de leur histoire qui fait qu'elle ne peut être superposable à ce que peuvent vivre et ressentir d'autres femmes. Et de ce fait la thérapeutique peut s'avérer très différentes d'une femme à une autre^[228].

D'autre part, cette source d'informations inépuisables accessible par tous que constitue internet peut susciter la curiosité de la personne qui cherchant à calmer son anxiété ou ses craintes par ces recherches risque au contraire de les attiser. Au-delà d'une vérité abrupte ou d'une information scientifique peu nuancée, internet peut aussi donner de faux espoirs. A l'inverse, lorsqu'à partir de quelques symptômes et d'une recherche par mot clés, des milliers de sites apparaissent, la lecture irrésistible de plusieurs d'entre eux peut au final être déroutante, voire alarmante. Mais le principal danger d'internet réside soit dans l'information mensongère, soit dans celle qui orienterait le malade à son insu, quelquefois même contre son intérêt^[222, 223]. Internet informe, mais peut-il soigner ?

DEUXIEME PARTIE

2. EFFETS TÉRATOGENES ET NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Bien que jusqu'à présent les antidépresseurs n'aient pas montré d'augmentation du risque malformatif^[74], récemment des inquiétudes ont été formulées concernant l'exposition à la paroxétine lors du premier trimestre et le risque accru de développer des malformations cardio-vasculaires^[217]. En outre, l'exposition durant le deuxième et le troisième trimestre à un des ISRS a été associée à un plus grand risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né^[52]. Enfin, les questions sur la sûreté liée à l'effet comportemental ou neurologique à long terme de l'exposition prénatale aux antidépresseurs n'ont pas été totalement examinées.

Dans un premier temps, nous étudierons les données générales concernant l'ensemble des molécules constituant la classe des ISRS, pour ensuite développer les études faites respectivement sur chacune des molécules de cette classe à proprement parler.

2.1. LES ÉTUDES CONCERNANT LA CLASSE DES ISRS

2.1.1. LES ÉTUDES N'INDIQUANT PAS D'AUGMENTATION DU RISQUE DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Jusqu'à récemment (fin du XX^{ème} siècle), selon les données scientifiques contenues dans les ouvrages spécialisés, les antidépresseurs étaient considérés comme relativement sans danger durant la grossesse et n'étaient pas associés à un risque accru d'anomalies congénitales^[177].

Durant les années 2005 et 2006, une méta-analyse et deux études sur les antidépresseurs de la classe des ISRS ont examiné le devenir d'un total de 4500 grossesses^[74, 133, 200]. Ainsi, cette récente méta-analyse, menée par Einarson et al^[74] en 2005, a inclus sept études prospectives évaluant le risque tératogène des antidépresseurs mis sur le marché depuis 1980 (tels que les ISRS et IRSNA). L'incidence des malformations qui sont apparues chez les nouveau-nés exposés au cours du premier trimestre à l'un des ISRS suivants : fluoxétine (Prozac[®]), fluvoxamine (Floxyfral[®]), paroxétine (Deroxat[®]), sertraline (Zoloft[®]), venlafaxine

(Effexor[®]), ou le bupropion (Zyban[®]), a été comparée à celle des nouveau-nés non-exposés. La taille de l'échantillon (N = 1774) était suffisante pour écarter l'hypothèse d'une augmentation du risque de développer des malformations majeures suite à l'exposition prénatale à l'un de ces antidépresseurs, comparé au taux de base qui est de 1 % à 3 % dans la population générale.^[74] Aucun risque accru de malformations majeures n'a été détecté, rapport de risque de 1,01 (avec IC à 95% : 0,57-1,80).

D'autre part, une étude finlandaise^[133] a été réalisée à partir des données dérivées d'un projet national, établies par quatre organismes gouvernementaux : le registre de remboursement des médicaments, le registre médical des naissances, le registre des malformations congénitales, et le registre des avortements induits. Cette étude a permis de documenter le cas de 1782 grossesses exposées aux ISRS durant les différents trimestres. Les résultats préliminaires n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative de malformations majeures chez les nouveau-nés de mères ayant pris un ISRS durant le premier trimestre de leur grossesse (N = 1398) comparé à ceux non exposés (P = 0,4). Chez les nouveau-nés nés de mères exposées à des ISRS durant le troisième trimestre, 15,7 % ont été traités dans des unités de soins intensifs comparé aux 11,2 % chez les nouveau-nés exposés seulement pendant le premier trimestre (risque relatif (RR) ajusté de 1,6 avec IC à 95 % : 1,1-2,2). De plus, il n'a été mis en évidence aucun risque accru de naissance prématurée (avant 37 semaines d'aménorrhée), ni d'hypotrophie fœtale chez les nouveau-nés ayant été exposés à un ISRS durant les trois trimestres ou pendant les deuxième et troisième trimestres en comparaison avec ceux exposés seulement lors du premier trimestre.

Enfin, une étude de cohorte rétrospective canadienne^[200] a examiné les cas, entre 1990 et 2000 dans la province de Saskatchewan, de 972 femmes enceintes qui ont pris au moins un ISRS dans l'année précédant leur accouchement en comparaison avec un groupe témoin constitué de 3878 femmes enceintes qui n'ont pas reçu d'ISRS. Cette étude n'a permis de mettre en évidence qu'une augmentation du risque de bas poids à la naissance (rapport de risque ajusté de 1,58 avec IC de 95 % : 1,19-2,11), de naissances avant le terme (rapport de risque ajusté de 1,57 avec IC de 95 % : 1,28-1,92), de mort fœtale (rapport de risque ajusté de 2,23 avec IC de 95 % : 1,01-4,93), et de petite taille à la naissance (rapport de risque ajusté de 3,87 avec IC de 95 % : 1,00-14,99) chez les nouveau-nés exposés à un ISRS durant la grossesse.

L'analyse récente de Hallberg et al a inclus des données provenant d'études animales et humaines sur l'exposition *in utero* à divers ISRS^[95]. Les résultats des études faites sur des animaux suggèrent que seules les doses élevées (3 à 4 fois les doses humaines recommandées) des ISRS sont tératogènes. Les données publiées de cette étude, qui a fait participer plus de 2600 femmes, n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations majeures lorsque le traitement par ISRS est donné à des doses thérapeutiques pendant la grossesse.

De plus, le *New England Journal of Medicine* a publié récemment, en 2007, deux articles sur ce sujet. Le premier article est une étude cas/témoins américaine qui a été menée par Alwan et al dans le but de préciser si l'utilisation d'ISRS durant la grossesse a pour incidence d'augmenter le risque de malformations congénitales^[24]. Ainsi, l'exposition à un ISRS, pendant une période allant de 1 mois avant la conception à 3 mois après, a été comparée chez 9622 enfants nés avec des malformations majeures versus 4092 enfants témoins nés sans malformation, entre 1997 et 2002 dans 8 des états d'Amérique. Les données proviennent du registre national de prévention des risques de malformations congénitales. Il est apparu une association entre l'utilisation maternelle d'ISRS avec :

- les craniosynostoses avec un RR estimé de 2,5 pour l'ensemble des ISRS (IC à 95 % : 1,5-4,0) (432 cas dont 24 exposés à un ISRS),
- les anencéphalies avec un RR estimé de 2,4 pour l'ensemble des ISRS (IC à 95 % : 1,1-5,1) (214 cas dont 9 exposés à un ISRS),
- l'omphalocèle avec un RR estimé de 2,8 pour l'ensemble des ISRS (IC à 95% : 1,3-5,7) (181 enfants dont 11 exposés à un ISRS).

Au vu de ces résultats, il semble que l'utilisation maternelle d'un ISRS au début de la grossesse ne soit pas associée à une augmentation significative du risque d'anomalies cardiaques congénitales. Cependant, bien que des associations ont été observées entre l'utilisation d'ISRS et trois types d'anomalies congénitales, il s'est avéré que le risque absolu était faible, ce qui implique que ces observations nécessitent d'être confirmées par des études supplémentaires.

Table 2. Associations between Maternal Use of Any SSRI and Major Birth Defects.^a

Birth Defect	No. of Infants	No. Exposed	Crude Analysis		Adjusted Analysis [†]	
			Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P Value	
No major defects (control infants)	4092	83				
Anencephaly	214	9	2.0 (1.0-4.3)	2.4 (1.1-5.1)	0.02	
Spina bifida	457	7	0.7 (0.3-1.6)	0.7 (0.3-1.7)	0.47	
Anotia or microtia	253	1				
Conotruncal heart defects	977	25	1.3 (0.8-2.1)	1.3 (0.8-2.1)	0.19	
Transposition of the great arteries	309	9	1.4 (0.7-3.0)	1.4 (0.7-3.0)	0.27	
Tetralogy of Fallot	428	10	1.2 (0.6-2.3)	1.2 (0.6-2.5)	0.47	
Septal heart defects	1931	43	1.1 (0.7-1.7)	1.1 (0.7-1.6)	0.51	
Perimembranous ventricular septal defect	797	18	1.1 (0.6-1.9)	1.2 (0.7-1.9)	0.57	
Atrial septal defect — ostium secundum	768	17	1.1 (0.6-1.9)	1.1 (0.6-1.8)	0.76	
Atrial septal defect — not otherwise specified	252	5	1.0 (0.3-2.4)	1.0 (0.4-2.5)	0.99	
Right ventricular outflow tract obstruction defects	669	16	1.2 (0.7-2.0)	1.3 (0.7-2.2)	0.38	
Pulmonary-valve stenosis	480	12	1.3 (0.6-2.3)	1.3 (0.7-2.4)	0.38	
Left ventricular outflow tract obstruction defects	691	14	1.0 (0.5-1.8)	0.9 (0.5-1.7)	0.82	
Hypoplastic left heart	218	3	0.6 (0.2-2.2)	0.6 (0.2-2.1)	0.50	
Coarctation of aorta	358	7	1.0 (0.3-2.1)	0.8 (0.3-2.0)	0.74	
Cleft lip with or without cleft palate	1127	22	1.0 (0.6-1.6)	0.8 (0.5-1.4)	0.63	
Cleft palate alone	620	11	0.9 (0.4-1.7)	0.8 (0.4-1.5)	0.56	
Esophageal atresia	300	9	1.5 (0.7-3.0)	1.3 (0.6-2.7)	0.48	
Intestinal atresia	262	1				
Anorectal atresia	418	8	1.0 (0.4-2.0)	0.7 (0.3-1.8)	0.53	
Hypospadias, 2nd or 3rd degree	823	14	0.8 (0.4-1.5)	0.7 (0.4-1.4)	0.32	
Transverse limb deficiencies	346	8	1.1 (0.5-2.4)	1.2 (0.6-2.6)	0.55	
Craniosynostosis	432	24	2.8 (1.7-4.5)	2.5 (1.5-4.0)	<0.001	
Omphalocele	181	11	3.2 (1.6-6.1)	2.8 (1.3-5.7)	0.005	
Diaphragmatic hernia	297	10	1.7 (0.8-3.3)	1.6 (0.8-3.3)	0.18	
Gastroschisis	413	11	1.3 (0.7-2.5)	1.3 (0.6-2.6)	0.42	

^a SSRI use is reported for the period from 1 month before to 3 months after conception. Eighteen categories of birth defects and eight subcategories of cardiac birth defects are listed. Analyses were performed for categories for which there were at least three exposed infants. Data are taken from the National Birth Defects Prevention Study for the period from 1997 through 2002. SSRI denotes selective serotonin-reuptake inhibitor, and CI confidence interval.

[†] Odds ratios are adjusted for maternal race or ethnic group, presence or absence of maternal obesity, presence or absence of maternal smoking, and family income. Infants whose mothers had prepregnancy type 1 or 2 diabetes mellitus are excluded.

Tableau 3. Association entre l'utilisation maternelle d'ISRS et le taux de malformations congénitales majeures.

Table 3. Associations between Maternal Use of Specific SSRIs and Pooled Birth-Defect Categories.^a

Category	Fluoxetine		Sertraline		Paroxetine		Citalopram	
	No. Exposed	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	No. Exposed	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	No. Exposed	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	No. Exposed	Adjusted Odds Ratio (95% CI)
No major defects (control infants)	29		32		18		7	
18 Birth defects pooled	76	1.1 (0.7-1.7)	68	0.9 (0.6-1.4)	70	1.6 (0.9-2.7)	22	1.2 (0.5-2.8)
4 Cardiac birth defects [†]	33	1.2 (0.7-2.1)	22	0.7 (0.4-1.3)	32	1.7 (0.9-3.1)	11	1.5 (0.6-4.0)
14 Noncardiac birth defects [‡]	47	1.1 (0.7-1.7)	51	1.0 (0.6-1.6)	42	1.5 (0.9-2.7)	12	1.0 (0.4-2.5)
3 Birth defects previously identified as associated with SSRI use [§]	13	1.9 (1.0-4.0)	13	2.0 (1.0-3.9)	16	4.2 (2.1-8.5)	6	4.0 (1.3-11.9)

^a Data are taken from the National Birth Defects Prevention Study for the period from 1997 through 2002. Odds ratios are adjusted for maternal race or ethnic group, presence or absence of maternal obesity, presence or absence of maternal smoking, and family income. Infants whose mothers had prepregnancy type 1 or 2 diabetes are excluded. Cases with at least one cardiac birth defect and at least one noncardiac birth defect have been included in both categories. SSRI denotes selective serotonin-reuptake inhibitor, and CI confidence interval.

[†] The four cardiac birth defects are conotruncal, septal, right ventricular outflow tract obstruction, and left ventricular outflow tract obstruction defects.

[‡] The 14 noncardiac birth defects are anencephaly, spina bifida, anotia or microtia, cleft lip with or without cleft palate, cleft palate alone, esophageal atresia, intestinal atresia, anorectal atresia, second or third degree hypospadias, transverse limb deficiencies, craniosynostosis, omphalocele, diaphragmatic hernia, and gastroschisis.

[§] These three birth defects are anencephaly, craniosynostosis, and omphalocele.

Tableau 4. Association entre l'utilisation maternelle d'un ISRS donné et une catégorie de malformations congénitales majeures.

Le deuxième article provient de la *Slone Epidemiology Center Birth Defects Study* conduite par Louik et al qui a analysé les associations possibles entre l'utilisation des ISRS durant le premier trimestre et le risque d'anomalies congénitales parmi 9849 nouveau-nés présentant une malformation et 5860 nouveau-nés sans anomalies congénitales^[131]. Les chercheurs n'ont pas pu confirmer l'association entre l'utilisation des ISRS en général durant le premier trimestre et l'augmentation du risque de développer des craniosynostoses, un omphalocèle, ou des malformations cardiaques chez le nouveau-né exposé. Considérant le risque lié à un des ISRS en particulier, les seules associations significatives qu'ils ont identifiées correspondaient à celles entre :

- l'utilisation de sertraline et l'omphalocèle (RR estimé de 5,7 avec IC à 95% : 1,6-20,7) et des anomalies du septum interventriculaire (RR estimé de 2,0 avec IC à 95% : 1,2-4,0),
- l'utilisation de paroxétine et des perturbations d'éjection au niveau du ventricule droit (RR estimé de 3,3 avec IC à 95% : 1,3-8,8).

Cependant, ces rapports ont été basés respectivement sur seulement 3, 13 et 6 nouveau-nés exposés, ce qui ne représente que peu de cas.

Outcome	Any SSRI	Fluoxetine	Sertraline	Paroxetine	Citalopram	Non-SSRI Antidepressant
	<i>odds ratio (95% confidence interval)</i>					
Craniosynostosis	0.8 (0.2-3.5)	---	1.8 (0.2-14.9)	1.7 (0.2-14.4)	---	---
Omphalocele	1.4 (0.4-4.5)	---	5.7 (1.6-20.7)	---	---	1.2 (0.2-9.3)
Any cardiac defect	1.2 (0.9-1.6)	0.9 (0.6-1.5)	1.5 (0.9-2.6)	1.4 (0.8-2.5)	0.7 (0.2-2.1)	0.8 (0.5-1.5)
Conotruncal defects	1.2 (0.6-2.1)	1.3 (0.5-3.2)	0.7 (0.2-3.3)	1.7 (0.6-5.1)	---	0.9 (0.3-2.6)
Right ventricular outflow tract obstruction defects	2.0 (1.1-3.6)	1.0 (0.2-3.4)	2.0 (0.6-6.8)	3.3 (1.3-8.8)	---	0.9 (0.2-3.8)
Left ventricular outflow tract obstruction defects	1.6 (0.9-2.9)	1.6 (0.6-4.0)	1.9 (0.6-5.8)	0.5 (0.1-3.9)	3.3 (0.7-16.0)	0.6 (0.1-2.4)
Septal defects	1.2 (0.8-1.8)	1.0 (0.5-2.2)	2.0 (1.2-4.0)	0.8 (0.3-2.2)	0.8 (0.2-4.0)	1.1 (0.6-2.4)

* Odds ratios are adjusted for maternal age; maternal race or ethnic group (self-reported); maternal education; year of last menstrual period; study center; first-trimester smoking status; first-trimester alcohol consumption; history of a birth defect in a first-degree relative; prepregnancy body-mass index; parity; presence or absence of seizures, diabetes mellitus, hypertension, or infertility; and first-trimester use of folic acid. The reference group was all women not exposed to any antidepressant. Dashes indicate no exposed subjects.

Tableau 5. Risque relatif ajusté de malformations congénitales en fonction de l'exposition à un ISRS.

Bien que ces deux études rassemblent chacune de grands échantillons, les auteurs reconnaissent que le petit nombre de nouveau-nés exposés à un des ISRS en particulier et qui ont développé un type d'anomalie congénitale précis est un facteur limitant. C'est pourquoi ils réclament la poursuite de l'évaluation de la tératogénéicité des ISRS tout en soulignant que l'augmentation du risque de malformations congénitales associées à l'utilisation d'ISRS, si elle existe, est susceptible d'être faible en termes de risque absolu.

En 1999, le *Swedish Medical Birth Registry* a publié les résultats d'une étude prospective sur l'utilisation des antidépresseurs durant le premier trimestre de la grossesse et le devenir des grossesses au cours des années 1995 à 1997^[76]. Au cours de cette période, 281728 nouveau-nés ont été enregistrés, 531 d'entre eux avaient été exposés *in utero* à des ISRS, 15 d'entre eux à un ISRS associé à un antidépresseur non-ISRS, et 423 d'entre eux à des antidépresseurs non-ISRS. Sur les 375 femmes qui ont utilisé le citalopram, 364 femmes l'ont utilisé en monothérapie, 1 femme l'a utilisé en association avec la sertraline, et 11 femmes l'ont utilisé en association avec des antidépresseurs n'appartenant pas à la classe des ISRS (clomipramine, amitriptyline, ou imipramine). Au terme de cette étude, les résultats ne présentaient aucune différence significative concernant le risque relatif de développer des anomalies congénitales entre ceux exposés à n'importe quel déprimeur (total 39 ; rapport de risque de 1,13), à un ISRS en monothérapie (total 21 ; rapport de risque de 1,12), et à un non-ISRS seul (total 18 ; rapport de risque de 1,15). De même, il n'a pas été observé de différence significative concernant la survie infantile parmi les différents groupes. Par contre, il a été observé une durée gestationnelle plus courte (inférieure à 37 semaines) quelle que soit l'exposition à un antidépresseur (rapport de risque de 1,43 avec IC à 95 % : 1,14-1,80), mais aucune différence significative entre l'utilisation d'ISRS seule et celle d'un antidépresseur non-ISRS. De plus, l'exposition à un antidépresseur n'a pas été associée à un risque accru de bas poids de naissance (inférieur à 2500 g), qui s'est traduite par un rapport de risque brut de 1,32 avec IC à 95 % : 0,96-1,80, mais qui a été rapporté à 1,03 après ajustement pour les facteurs confondants.

D'autre part, Källén et al ont publié une analyse détaillée^[116] concernant la naissance de nouveau-nés exposés précocement aux ISRS lors de la grossesse. Ils ont pour ce faire étudié le *Swedish Medical Birth Register*, ce qui leur a permis d'identifier 6481 femmes ayant

rapporté avoir pris un ISRS durant le premier trimestre de leur grossesse et leurs 6555 nouveau-nés nés entre le 1^{er} Juillet 1995 et le 31 Décembre 2004. Les malformations congénitales ont été identifiées à partir de ce registre, à partir du *Register of Congenital Malformations*, et du *Hospital Discharge Register*. L'effet de l'exposition aux médicaments a été étudié après ajustement pour un certain nombre de caractéristiques maternelles identifiées qui pourraient agir en tant que facteurs confondants. Ils ont montré que le pourcentage de malformations congénitales obtenu chez les nouveau-nés après exposition à un ISRS est de 4,1 % (269 sur les 6555) alors que dans la population générale, 4,7 % (41233 sur les 873876) des nouveau-nés présentent une malformation congénitale (rapport de risque ajusté de 0,89 avec IC à 95 % : 0,79-1,07 comparé à 1,00). Au terme de leur étude, les auteurs ont conclu au fait qu'il n'existe pas d'augmentation significative du risque de malformation congénitale et que ainsi, l'utilisation d'ISRS pendant le premier trimestre n'est pas un facteur de risque majeur de malformations congénitales. Toutefois, ils ont noté une augmentation de kystes rénaux dont le rapport de risque a atteint le seuil de signification statistique (rapport de risque de 3,50 avec IC à 95 % : 1,60-6,65), mais cette malformation ne s'est révélée que chez 9 nouveau-nés, et la pathologie variait entre ces cas. D'autre part, un intérêt tout particulier a été porté sur la possible association entre l'utilisation maternelle d'un ISRS et la survenue de craniosténose ou d'omphalocèle, mais aucun résultat n'est allé dans ce sens.

Une étude de cohorte prospective, multicentrique et contrôlée a été publiée en 1998 par Kulin et al afin d'évaluer la sécurité pour le fœtus quant à l'emploi d'ISRS durant la grossesse. Pour ce faire, les résultats des grossesses de 267 femmes exposées à au moins un ISRS pendant le premier trimestre, à savoir la fluvoxamine (N = 26), la paroxétine (N = 97), et la sertraline (N = 147) ont été comparés à ceux d'un groupe témoin composé de 267 femmes sélectionnées de façon aléatoire après avoir contacté un centre de vigilance suite à une exposition à un médicament non tératogène^[121]. Sur les 267 femmes enceintes exposées à un ISRS, 49 d'entre elles ont pris leur antidépresseur durant toute la durée de leur grossesse. Dans la majorité des cas, la dose de sertraline était de 50 mg par jour et les interviews ont été menées 6 à 9 mois après l'accouchement. Dans le groupe de travail des femmes enceintes exposées aux ISRS, il a été observé que la proportion de femmes primipares était significativement moins importante que celle du groupe témoin, par contre, la proportion de femmes fumant et ayant déjà subi une IVG était significativement plus importante. D'autres caractéristiques, telles qu'un avortement spontané antérieur, la consommation d'alcool, et l'âge

maternel au moment de la conception, n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes. Quant aux résultats des grossesses, aucune différence significative n'a été mesurée concernant le nombre de bébés mort-nés, d'avortements spontanés ou volontaires, de fausses couches, de malformations majeures, de bas poids de naissance, ou de prématuré. Il a été observé 9 malformations majeures dans chaque groupe. Le risque relatif des anomalies congénitales majeures apparues auprès des nouveau-nés exposés *in utero* à un ISRS était de 1,06 (avec IC à 95 % : 0,43-2,62). En outre, les résultats concernant les femmes qui ont pris un antidépresseur durant toute la durée de leur grossesse étaient semblables à ceux qui ont pris un antidépresseur seulement pendant le premier trimestre.

Une récente méta-analyse, menée par Rahimi et al et publiée en 2006, a étudié le devenir de grossesses exposées à un ISRS^[173]. Afin de déterminer le risque d'avortements spontanés, de malformations congénitales majeures, de malformations cardiovasculaires et de malformations mineures, suite à l'exposition chez la femme enceinte à un des ISRS quelque soit le dosage, ils ont rassemblé les données provenant de multiples études cliniques entre 1990 et Août 2005. Les résultats obtenus leur ont permis de conclure que les ISRS ne sont pas associés à un risque accru des malformations congénitales majeures, cardiovasculaires ni mineures, mais augmentent de manière significative le taux d'avortements spontanés.

Hendrick et al ont réalisé une étude prospective afin d'évaluer l'incidence des malformations congénitales et des complications néonatales après exposition prénatale à un traitement antidépresseur^[99]. Pour ce faire, ils ont suivi 138 grossesses exposées à un antidépresseur et consulté les dossiers obstétricaux et néonataux. L'incidence des malformations congénitales dans cette étude était de 1,4 %, valeur comparable au taux de la population générale.

Enfin, un résumé présenté au congrès de l'*American Psychiatric Association* l'année dernière rapportait les résultats d'une étude de Wichman et al menée sur l'utilisation des ISRS durant la grossesse^[18]. Ces auteurs n'ont trouvé aucun lien entre l'utilisation maternelle d'un ISRS et un risque accru de malformations majeures chez le nouveau-né, y compris l'hypertension pulmonaire persistante et les anomalies cardiovasculaires congénitales.

Au vu des conclusions de leurs études, ces auteurs ont insisté sur l'importance de traiter la dépression sous-jacente de la mère^[24, 131].

2.1.2. LES ÉTUDES RENSEIGNANT DES RISQUES ACCRUS DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Malgré l'apparente sécurité d'utilisation des ISRS lors de leur utilisation chez la femme enceinte, des études récentes ont soulevé des inquiétudes concernant une augmentation possible du risque de malformations congénitales liées à l'utilisation d'ISRS durant la grossesse.

Les résultats de la première étude proviennent d'une étude de cohorte, réalisée par Wogelius et al et basée sur la population de quatre comtés du Danemark dont les données sur la grossesse ont été obtenues grâce au registre national danois des naissances et aux registres régionaux d'hospitalisation^[210]. Les résultats de cette étude ont été présentés au cours de la 21^{ème} Conférence Internationale de Pharmacoépidémiologie et de Management du Risque Thérapeutique (2005), puis ont été mis à jour en 2006^[209]. Au cours de cette étude, les nouveau-nés de 1051 femmes ayant eu le remboursement d'une prescription comprenant un ISRS, durant la période allant de 30 jours avant la conception à la fin du premier trimestre de grossesse, ont été comparés versus l'ensemble des nouveau-nés de 150780 femmes n'ayant pas demandé de remboursement d'un ISRS prescrit durant ces périodes. Ils ont noté l'élévation du nombre :

- de l'ensemble des malformations congénitales : RR de 1,34 avec IC à 95 % : 1,00-1,79 ajusté en fonction du tabagisme maternel (51 sur les 1051 soit 4,9 % comparé au 5112 sur les 150780 soit 3,4 %),
- des malformations cardiaques congénitales : RR ajusté de 1,6 avec IC à 95 % : 1,0-2,6 (29 %),
- des accouchements prématurés : RR de 1,4 avec IC à 95 % : 1,1-1,8,
- des nouveau-nés présentant un faible poids de naissance : RR de 1,1 avec IC à 95 % : 0,7-1,7,
- des malformations musculaires et osseuses (31 %),

- des malformations des organes du tube digestif (14 %).

Enfin, durant cette étude, il a été mentionné 3 enfants mort-nés et 3 décès périnataux qui sont survenus chez les 1051 femmes. Cependant, comme pour de nombreuses études, les auteurs n'ont pas contrôlé si les malformations obtenues étaient effectivement liées à l'exposition aux ISRS, ou bien si ces dernières étaient la conséquence de la pathologie psychiatrique maternelle sous-jacente.

	Rapport de risque ajusté	IC à 95 %
Malformations congénitales en général	1,34	1,00-1,79
Malformations cardiaques	1,6	1,0-2,6
Naissance avant terme	1,4	1,1-1,8
Faible poids de naissance	1,1	0,7-1,7

Tableau 6. Malformations majeures suite à l'exposition à un ISRS pendant le premier trimestre^[210].

Une étude rétrospective cas/témoins menée par Alwan et al, la *National Birth Defects Prevention Study*, a été conduite à partir de 8 registres de malformations américains^[24] provenant chacun d'un état différent et a analysé les facteurs de risque des malformations congénitales chez les enfants nés entre 1997 et 2002 de femmes qui prenaient des ISRS, pendant une période allant de 1 mois avant la conception à 3 mois après. Les femmes ont été interrogées par téléphone sur les expositions à des médicaments au cours de la grossesse. Un total de 9622 nouveau-nés présentant des malformations néonatales majeures (isolées ou multiples) et de 4092 nouveau-nés témoins sans malformations ont été identifiés. Les analyses ajustées ont montré une élévation du nombre :

- d'omphalocèle : RR estimé de 2,8 avec IC à 95 % : 1,3-5,7 (181 enfants dont 11 exposés),
- des craniosynostoses : RR estimé de 2,5 avec IC à 95 % : 1,5-4,0 (432 enfants dont 24 exposés),
- des anencéphalies : RR estimé de 2,4 avec IC de 95 % : 1,1-5,1 (214 enfants dont 9 exposés).

	Risque relatif ajusté	IC à 95 %
Omphalocèle avec l'ensemble des ISRS	2,8	1,3-5,7
Omphalocèle avec la paroxétine	6,3	2,0-19,6
Craniosynostoses avec l'ensemble des ISRS	2,5	1,5-4,0
Anencéphalie avec l'ensemble des ISRS	2,4	1,1-5,1

Tableau 7. Malformations congénitales majeures chez les enfants exposés à un ISRS durant le premier trimestre^[24].

Toutefois, il convient de garder à l'esprit que dans ces enquêtes épidémiologiques les valeurs obtenues sont à relativiser selon notamment la notion de biais de mémorisation. En effet, les femmes ayant donné naissance à un nouveau-né malformé se souvient davantage de leurs expositions et prises médicamenteuses passées que celles ayant eu un enfant normal (tel que le groupe témoin).

Part ailleurs, bien qu'il ne s'agisse pas d'un effet tératogène, mais plutôt d'un effet foetotoxique, vu les périodes d'exposition, une étude cas/témoins, réalisée en 2006 par Chambers et al, ont rapporté un risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante augmenté chez les nouveau-nés (HPPN) exposés après la 20^{ème} semaine de grossesse à un ISRS^[52]. Or, l'HPPN est fatale dans 10 à 20 % des cas. Ces résultats viennent renforcer ceux d'une étude pilote antérieure^[53].

Cette étude cas/témoins a comparé, sur une période allant de 1998 à 2003, 377 femmes dont les enfants souffraient d'HPPN versus 836 femmes dont les enfants étaient en bonne santé. La prise d'un antidépresseur (tous types confondus) au cours de la grossesse était recherchée par une enquête auprès des mères dans les 6 mois suivant l'accouchement^[52]. Il s'est avéré que 14 des 377 enfants d'âge gestationnel supérieur à 34 semaines et souffrant d'HPPN (soit 3,7 %) avaient été exposés à un antidépresseur ISRS après la 20^{ème} semaine de grossesse, versus 6 sur 836 (soit 0,7 %) dans le groupe témoins, soit un risque 6 fois plus élevé (rapport de risque ajusté de 6,1 avec IC à 95 % : 2,2-16,8). Basé sur cette étude, les chercheurs suggèrent que le risque absolu, chez ces femmes utilisant un ISRS en fin de grossesse, est relativement élevé (approximativement de 6 à 12 ‰) comparé à la population générale (approximativement de 1 à 2 ‰). D'autre part, le risque a été 3 fois plus élevé avec

un antidépresseur (tous types confondus) après la 20^{ème} semaine de grossesse (rapport de risque ajusté de 3,2 avec IC à 95 % : 1,3-7,4). En revanche, l'utilisation d'un antidépresseur (ISRS ou autre), avant la 20^{ème} semaine de grossesse, n'était pas associée à une augmentation du risque d'HPPN.

Les auteurs ont suggéré que les ISRS pourraient favoriser la constriction des artères pulmonaires après la naissance soit en inhibant la synthèse de l'oxyde nitrique, substance vasodilatatrice, soit par des effets directs sur les cellules musculaires lisses pulmonaires^[52].

Nouveau-nés	Cas d'HPPN	Contrôles	Risque relatif (IC à 95 %)
Exposés aux ISRS après la 20 ^e semaine	14 (3,7 %)	6 (0,7 %)	6,1 (2,2-16,8)
Exposés aux ISRS avant la 20 ^e semaine	2 (0,5 %)	18 (2,2 %)	0,3 (0,1-0,2)
Non exposés	361 (95,8 %)	812 (97,1 %)	1,0
Total	377	836	

Tableau 8. Association entre l'exposition à un ISRS et le risque de survenue d'HPPN^[52].

Variable	Definite PPHN (N = 377)	Matched Controls (N = 836)	Crude Matched Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)†	P Value‡
no. (%)					
Maternal use of antidepressants					
Never during pregnancy	357 (94.7)	799 (95.6)	1.0	1.0	
Any time during pregnancy	20 (5.3)	37 (4.4)	1.3 (0.7-2.2)	1.4 (0.8-2.5)	0.30
SSRI	16 (4.2)	24 (2.9)	1.5 (0.8-2.9)	1.6 (0.8-3.2)	0.16
Other antidepressant	4 (1.1)	13 (1.6)	0.8 (0.3-2.4)	0.8 (0.2-2.7)	0.76
Maternal use of antidepressants					
Never during pregnancy	357 (94.7)	799 (95.6)	1.0	1.0	
Before wk 20	6 (1.6)	26 (3.1)	0.5 (0.2-1.3)	0.6 (0.2-1.5)	0.28
After wk 20	14 (3.7)	11 (1.3)	2.9 (1.3-6.5)	3.2 (1.3-7.4)	0.008
Maternal use of SSRIs					
Never during pregnancy	361 (95.8)	812 (97.1)	1.0	1.0	
Before wk 20	2 (0.5)	18 (2.2)	0.3 (0.1-1.1)	0.3 (0.1-1.2)	0.08
After wk 20§	14 (3.7)	6 (0.7)	5.1 (1.9-13.3)	6.1 (2.2-16.8)	0.001
Fluoxetine	3 (0.8)	4 (0.5)			
Sertraline	7 (1.9)	2 (0.2)			
Paroxetine	4 (1.1)	0			

* PPHN denotes persistent pulmonary hypertension of the newborn. CI confidence interval, and SSRI selective serotonin-reuptake inhibitor. For each variable, the subgroup listed first served as the reference category for the odds ratios.
† Odds ratios have been adjusted for maternal race or ethnic group, prepregnancy body-mass index, and diabetes. Further adjustment for other factors (e.g., smoking, alcohol intake, and use of NSAIDs after week 20) did not substantially change the results.
‡ The P values refer to adjusted comparisons.
§ All mothers who reported the use of citalopram discontinued the medication before the second half of gestation.

Tableau 9. Prévalence de l'HPPN chez les nouveau-nés exposés à un antidépresseur^[52].

Afin d'évaluer l'association précédemment publiée entre l'utilisation maternelle des ISRS et l'HPPN, Källén et al ont examiné les données d'un registre suédois^[114] sur une période allant de 1997 à 2005 à partir du *Swedish Medical Birth Register*. Un certain nombre de facteurs confondants maternels quant à l'augmentation du risque de développer une HPPN ont été étudiés, tels que l'âge avancé, la primiparité, l'indice de masse corporelle (IMC), le diabète, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la cigarette. Après ajustement de ces facteurs, une association, entre la prise maternelle d'ISRS et la découverte d'une HPPN chez les nouveau-nés âgés de 34 semaines, a été identifiée avec un risque relatif estimé de 2,4 avec IC à 95 % : 1,2-4,3 chez les femmes ayant rapporté avoir utilisé un antidépresseur au début de leur grossesse. D'autre part, le risque relatif estimé s'est révélé être plus élevé (3,6 avec IC à 95 % : 1,2-8,3) lorsqu'ils ont considéré les femmes ayant reçu une prescription d'un ISRS en fin de grossesse pour le traitement de leur dépression anténatale. Somme toute, ces risques estimés apparaissent comme étant inférieur à ceux décrits précédemment dans la littérature.

Toutefois, cet effet foetotoxique ne va pas dans le sens des études qui montrent que la fluoxétine a un effet préventif sur le développement de l'HPPN chez le rat adulte, et que surtout il n'existe aucun signal chez l'adulte alors que de nombreuses hypothèses soulignent le rôle probable de la sérotonine et de son transporteur dans la genèse de l'HPPN. En effet, l'HPPN est liée à un remaniement hypertrophique des vaisseaux pulmonaires. La prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires joue un rôle clé dans ces altérations et se produit suite à une stimulation exercée par la sérotonine qui aurait une activité mitogénique. Le transporteur de la sérotonine (5-HTT), a une expression augmentée au cours de l'HPPN idiopathique. La surexpression du 5-HTT, induite sélectivement dans le muscle lisse vasculaire par transgénèse chez la souris, suffit à provoquer le développement d'une HPPN. Le traitement par des inhibiteurs sélectifs du 5-HTT prévient ou permet la réversibilité complète de l'HPPN^[70]. C'est pourquoi, en juillet 2006, la FDA a publié une alerte au sujet du risque accru de d'HPPN suite à l'utilisation d'ISRS dans la deuxième moitié de la grossesse.

Enfin, bien que ces complications ne soient également pas un effet tératogène, il faut relever qu'un faible poids de naissance et une détresse respiratoire ont été associés plus fréquemment à l'utilisation d'ISRS durant la grossesse^[162]. Mais il convient de préciser que dans de cas, le facteur confondant est la dépression elle-même.

2.1.3. LES ÉTUDES NE RENSEIGNANT PAS DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Dans la littérature, il n'existe que peu d'études longitudinales examinant le statut cognitif, neurologique et comportemental des enfants exposés à la dépression non traitée ou aux traitements antidépresseur pendant la grossesse. De plus, les effets neurodéveloppementaux à long terme peuvent être considérés par extension comme une malformation (le cerveau n'est pas complètement fonctionnel, même si macroscopiquement il peut sembler normal).

Nonobstant, Maciag et al ont montré chez le rat^[132] que l'exposition à un ISRS au cours du développement est responsable chez l'adulte d'une augmentation de l'activité motrice et d'altérations de l'activité sexuelle. Ces manifestations sont aussi décrites avec des antidépresseurs inhibiteurs non sélectifs du transport des monoamines, impliquant ainsi le transporteur de la sérotonine dans leur survenue. Les études humaines n'ont pas, à notre connaissance, rapporté de telles perturbations du développement. Cependant, le suivi d'enfants exposés est court et les anomalies probablement difficiles à mettre en évidence et à rattacher à une exposition à un ISRS en cours de grossesse.

Chez l'Homme, deux études prospectives contrôlées ont permis d'écarter une possible existence d'effets neurodéveloppementaux à long terme suite à l'exposition *in utero* à un ISRS. La première étude menée par Heikkinen et al a rassemblé 11 femmes qui prenaient du citalopram pendant leur grossesse^[98]. La seconde, menée par Nulman et al a identifiée 55 enfants ayant été exposés à la fluoxétine durant la grossesse dont le développement neurodéveloppemental a été évalué entre le 16^{ème} et le 86^{ème} mois après la naissance^[154]. Afin de déterminer si les ISRS sont susceptibles de causer des perturbations neurodéveloppementales, les chercheurs ont conduit une évaluation à long terme sur le tempérament des enfants, leur humeur, leur irritabilité, leur niveau d'activité, leur distraction et, d'une manière plus importante, le développement global de leur quotient intellectuel (QI) et du langage^[154]. Il n'a été établi, dans ces deux études, aucun retard de développement, tant

en terme de QI, que du développement et de la mise en place du langage^[154] ainsi que du développement mental^[98]. L'évaluation n'a trouvé aucune association entre l'utilisation gestationnelle d'ISRS et l'une des données examinées. En revanche, pour les femmes qui présentent une dépression non traitée, le développement global concernant le QI et le langage de leur enfant a présenté des troubles en lien avec la durée de la dépression et le nombre d'épisodes de dépression du postpartum^[154].

L'équipe de Gentile a publiée en 2005 une étude dont le but était d'évaluer les informations existantes concernant le développement neurocognitive à long terme des enfants dont les mères ont pris des ISRS pendant leur grossesse et/ou l'allaitement^[85]. Ils ont ainsi recensé dans la littérature un ensemble de 11 études, examinant un total de 306 enfants, qui n'ont montré aucun retentissement négatif sur le développement neurocomportemental des enfants ayant été exposés *in utero* à un ISRS.

Une autre étude, menée par Misri et al, a trouvé des résultats similaires^[143]. Les chercheurs ont ainsi voulu montrer que les troubles psychiques et du comportement (par exemple de la dépression, de l'anxiété ou un syndrome de sevrage) survenant chez des enfants âgés de quatre ans étaient dus à la prise d'ISRS par leur mère dépressive pendant la gestation. Pour ce faire, ils ont comparé le comportement de 22 enfants âgés de 4 ans ayant été exposés à un ISRS durant la grossesse à celui de 14 enfants non-exposés nés de mères en bonne santé, non déprimées et non traitées par ISRS. Cependant, au terme de cette étude, ils ont abouti à la conclusion que les troubles du comportement chez ces enfants étaient la conséquence de l'état dépressif maternel et non pas à l'exposition *in utero* à un ISRS. En effet, alors que l'état dépressif de certaines mères s'est dégradé durant leur grossesse, des répercussions indésirables ont été ressenties après la naissance chez leur enfant avec pour conséquence des troubles neurocomportementaux. Il n'en a pas été de même concernant l'exposition ou non à un ISRS durant la grossesse, puisqu'aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

De plus, une étude rétrospective effectuée par Simon et al sur les 185 enfants exposés *in utero* à un ISRS n'a pas permis de trouver des différences significatives concernant un

éventuel retard de développement moteur ou d'apparition du langage, ni même de troubles de la préhension, comparé aux enfants non-exposés, et ce jusqu'à un âge de 2 ans^[184].

Enfin, un cas isolé a été publié concernant un nouveau-né de sexe féminin qui a présenté, 12 heures après la naissance, des symptômes de toxicité sérotoninergique, comprenant l'irritabilité, l'augmentation du tonus et des crises convulsives, suite à l'exposition *in utero* à la paroxétine^[92]. La mère du nouveau-né, âgée de 37 ans, avait pris de la paroxétine à la dose de 30 mg/jour durant toute sa grossesse pour le traitement de sa dépression, en plus de la chlorpromazine. Toutefois, durant les six mois qui ont suivi, son développement neurodéveloppemental a été considéré comme normal.

2.1.4. LES ÉTUDES RENSEIGNANT DES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

L'équipe de Gentile et al a identifié, dans sa revue publiée en 2005, 2 études qui ont examiné un total de 81 enfants et qui suggèrent des effets indésirables neurodéveloppementaux légers^[85].

Dans l'étude de Casper et al, il a été démontré que chez des enfants étudiés entre l'âge de 6 et 40 mois, ceux exposés aux ISRS *in utero* (N = 31) présentaient à la fois un score d'APGAR bas, un léger retard dans leur développement psychomoteur et de subtils changements dans le contrôle des mouvements moteurs, comparativement à ceux nés de mères déprimées traitées par psychothérapie (N = 13)^[50]. Pour ce faire, les enfants ont subi des examens pédiatriques qui ont permis d'évaluer leur développement mental et psychomoteur, et ce grâce au *Bayley Scales of Infant Development* (BSID II). Cependant, le faible échantillonnage n'étant pas un critère pour affirmer qu'il est bien représentatif de la population, les scientifiques n'ont pu conclure à une significativité des résultats.

Une étude rétrospective, menée par Mortensen et al, a rapporté des résultats anormaux aux tests de développement psychomoteur chez 435 enfants danois âgés de 7 à 10 mois qui ont été précédemment exposés aux antidépresseurs (16 %), comparés aux enfants non-exposés (4 %)^[148].

2.2. LA PAROXÉTINE

2.2.1. LES EFFETS MALFORMATIFS

2.2.1.1. LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'origine de l'inquiétude concernant l'utilisation de paroxétine durant la grossesse et la survenue de malformations cardiovasculaires provient d'une étude menée sous la direction de GlaxoSmithKline (GSK) sur le risque malformatif des antidépresseurs.

La *Food and Drug Administration* (FDA) a publié, en date du 28 septembre 2005, un avertissement concernant le risque accru d'apparition d'anomalies congénitales avec la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse, en particulier des malformations cardiaques^[216]. Cette alerte résulte de l'analyse des résultats préliminaires de deux études épidémiologiques non publiées, commanditées par la firme pharmaceutique GSK et présentées sur son site internet, sans avoir été publiées dans une revue révisée par des pairs, ce qui constitue une procédure inhabituelle.

Suite à ces résultats, une mise en garde a été incluse aux États-Unis dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments contenant de la paroxétine. En effet, le 9 Décembre 2005, la FDA a demandé aux responsables du laboratoire GSK, le changement de catégorie du risque médicamenteux lors de la grossesse de C à D pour refléter ces nouvelles données probantes^[56].

Catégorie	Description
A	Pas de risque accru dans l'espèce humaine (selon des études valables)
B	Pas de risque apparent chez l'animal mais pas d'étude adéquate dans l'espèce humaine ou risque détecté chez l'animal mais non retrouvé dans l'espèce humaine
C	Risque détecté chez l'animal mais pas d'étude adéquate dans l'espèce humaine ou aucune étude disponible
D	Toutes les études montrent un risque élevé pour le fœtus humain mais les potentialités thérapeutiques importantes du produit conduisent à étudier la balance bénéfice/risque
X	Risque très élevé de malformations, contre-indication formelle chez la femme enceinte

Tableau 10. Classification des risques tératogènes selon la FDA

En France, en Septembre 2005, suite aux discussions avec les autorités de santé de l'Union Européenne, dont l'AFSSAPS, le laboratoire GSK a modifié la rubrique "Grossesse" du RCP du Derogat^{®[212]} : "Quelques études épidémiologiques suggèrent une légère augmentation du risque de malformation cardiovasculaire chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale. Les données disponibles ne suggèrent pas une augmentation du taux de l'ensemble des malformations congénitales. Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être."

2.2.1.1.1 LES ÉTUDES MONTRANT UNE AUGMENTATION DU TAUX GÉNÉRAL DE MALFORMATIONS

Cette étude épidémiologique rétrospective menée à partir d'une base de données d'assurance maladie des États-Unis par le laboratoire fabriquant la paroxétine^[205], la firme GSK, a porté sur les enfants nés de 3591 mères, âgées de 12 à 49 ans et traitées au cours du

premier trimestre de la grossesse par la paroxétine ou un autre antidépresseur entre Janvier 1995 et Juin 2003. De prime abord, l'objectif de cette étude était d'estimer la prévalence des malformations congénitales en général et les malformations cardiovasculaires en particulier chez les nouveau-nés exposés *in utero* au bupropion lors du premier trimestre de la grossesse et non pas celles liées à l'utilisation de paroxétine. Les nouveau-nés des femmes ayant demandé un remboursement de paroxétine pendant le premier trimestre de leur grossesse, soit 704 enfants, dont 527 non exposés à un autre médicament tératogène connu, ont été comparés versus les nouveau-nés exposés à d'autres antidépresseurs^[218]. L'analyse préliminaire a mis en évidence une légère augmentation du risque de malformations congénitales dans le groupe d'enfants exposés *in utero* à la paroxétine (RR estimé de 2,20 avec IC à 95 % : 1,34-3,63).

Elle a ensuite été révisée en incluant une population plus importante et en se basant de la même manière sur une base de données de l'assurance maladie des États-Unis. Celle-ci a identifié 5956 nouveau-nés, entre Janvier 1995 et Septembre 2004, de 5791 mères ayant reçu une dispensation d'un antidépresseur pendant le premier trimestre de leur grossesse, à savoir de la paroxétine dans 815 cas (13,7 %). Il est apparu une augmentation du risque global de malformations congénitales majeures 2 fois plus importante sous paroxétine (RR estimé de 1,89 avec IC à 95 % : 1,20-2,98) par rapport à l'ensemble des autres antidépresseurs durant le premier trimestre de la grossesse. La prévalence de l'ensemble des malformations congénitales a été de 4 % pour la paroxétine versus 2 % pour les autres antidépresseurs^[54, 220, 221]. Cette comparaison suggère un *Number Needed to Harm* (NNH) de l'ordre de 100 avec la paroxétine par rapport aux malformations qui surviennent dans la population générale. Autrement dit, il faut donner un traitement antidépresseur à base de paroxétine à 100 femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse pour entraîner 1 cas de malformation congénitale majeure^[205].

Malformations	Version 1 de l'étude		Version 2 de l'étude	
	Risque relatif estimé	IC à 95%	Risque relatif estimé	IC à 95%
Toutes les malformations confondues	2,20	1,34 à 3,63	1,89	1,20 à 2,98
Malformations cardiaques seulement	2,08	1,03 à 4,23	1,46	0,74 à 2,88

Tableau 11. Malformations majeures dues à l'exposition à la paroxétine durant le premier trimestre, par rapport aux autres antidépresseurs^[218, 219].

Les deux versions de l'étude avaient des effectifs, respectivement, de 3591 et 5956 enfants exposés à des antidépresseurs pendant le premier trimestre. Le tableau 12 comporte les résultats des deux versions quant au risque de malformations majeures, selon les différents critères d'ajustement employés. Il est important de constater que l'association semble devenir plus forte quand l'ajustement exclut davantage de facteurs confondants, ce qui suggère que l'association n'est pas due au hasard.

Ajustement	Première version		Deuxième version		Commentaires
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	
Prise d'un antidépresseur à n'importe quel moment du 1 ^{er} trimestre	1,72	1,09-2,71	1,74	1,18-2,55	↑ Sensibilité ↓ Spécificité
Idem en contrôlant pour des tératogènes connus et autres facteurs confondants	1,84	1,16-2,91	1,75	1,19-2,59	
Chaque antidépresseur est analysé en excluant les autres	1,81	1,13-2,91	1,71	1,13-2,59	
Idem en contrôlant pour des tératogènes connus et autres facteurs confondants	2,01	1,25-3,25	1,73	1,14-2,64	
Prise d'un antidépresseur à n'importe quel moment du 1 ^{er} trimestre, après exclusion des patientes qui auraient reçu des prescriptions de tératogènes	1,89	1,17-3,05	1,77	1,18-2,67	
Idem en contrôlant pour d'autres facteurs confondants	1,97	1,21-3,20	1,78	1,18-2,69	
Chaque antidépresseur est analysé en excluant les autres, après exclusion des patientes qui auraient reçu des prescriptions de tératogènes	2,05	1,25-3,36	1,81	1,17-2,79	
Idem en contrôlant pour d'autres facteurs confondants	2,20	1,34-3,63	1,89	1,20-2,98	

Tableau 12. Malformations majeures (toutes malformations confondues) avec la paroxétine durant le premier trimestre, par rapport aux autres antidépresseurs^[218, 219].

De plus, un résumé rédigé par Diav-Citrin et al et présenté à la 33^{ème} conférence annuelle de la Société Européenne de Tératologie (2005) a décrit les résultats d'une étude de plus petite envergure portant sur l'issue de la grossesse de femmes exposées à la paroxétine (330 femmes dont 286 durant le premier trimestre) ou à la fluoxétine (230 femmes dont 206

durant le premier trimestre) et qui ont communiqué avec un service d'information sur les effets tératogènes, l'un en Israël, l'autre en Italie^[64]. Après exclusion des anomalies génétiques et cytogénétiques, cette étude a montré un taux global de malformations congénitales majeures plus élevé chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine durant le premier trimestre de grossesse (13 parmi 257 nouveau-nés soit 5,1 %) par rapport aux nouveau-nés du groupe contrôle exposés à des médicaments non considérés comme tératogènes (28 parmi 1062 nouveau-nés soit 2,6 %) (RR de 1,92 avec IC à 95 % : 1,01-3,65).

	Malformations générales	Enfants exposés	Risque relatif (avec IC à 95 %)
Exposés	13	257	1,92 (1,01-3,65)
Contrôles	28	1062	1,0

Tableau 13. Malformations majeures chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine durant le premier trimestre^[64].

L'étude rétrospective cas/témoins, présentée par Alwan et al, dont les données proviennent du *National Birth Defects Prevention Study* (NBDPS), à partir de 8 registres de malformations américains, a indiqué une augmentation du risque de malformations congénitales^[24]. Ainsi, il a été démontré que l'utilisation de paroxétine durant le premier trimestre a augmenté de manière significative le risque de développer l'ensemble des 3 malformations précédemment identifiées comme associées à l'utilisation d'ISRS, à savoir l'anencéphalie, les craniosynostoses et l'omphalocèle (RR ajusté de 4,2 avec IC à 95 % : 2,1-8,5). L'effet le plus important de développer un omphalocèle a été observé avec la paroxétine qui représentait 36 % de toutes les expositions aux ISRS (RR estimé de 6,3 avec IC à 95 % : 2,0-19,6).

2.2.1.1.2 LES ÉTUDES NE MONTRANT PAS D'AUGMENTATION DU TAUX GÉNÉRAL DE MALFORMATIONS

Une autre étude publiée en 2005 et conduite par Källén et al à partir du *Swedish Medical Birth Register* n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque global

de malformations majeures après exposition maternelle aux ISRS durant leur grossesse, y compris la paroxétine^[116]. Elle a porté sur 6555 enfants nés de 6481 femmes traitées par l'un des ISRS durant le premier trimestre de leur grossesse, et ce entre le 1^{er} Juillet 1995 et le 31 Décembre 2004. Parmi elles, 943 femmes ont rapporté avoir reçu de la paroxétine et ont donné naissance à 959 nouveau-nés, et 35 de ces dernières ont utilisé la paroxétine en association avec un autre antidépresseur. Les taux de malformations observés chez ces enfants ont été comparés à ceux de la population générale. Il n'a été observé aucune augmentation significative du taux de l'ensemble des malformations congénitales chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine (4,1 %) comparé à la population générale (4,7 %) (rapport de risque ajusté de 0,89 avec IC à 95 % : 0,78-1,07). Les malformations congénitales ont été observées chez 46 nouveau-nés exposés à la paroxétine durant le début de la grossesse (rapport de risque ajusté de 1,03 avec IC à 95 % : 0,76-1,38).

Une étude complémentaire, présentée à la conférence annuelle de la Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie, a permis de préciser qu'il n'a pas été démontré que l'exposition *in utero* à la paroxétine soit liée aux anomalies congénitales^[215]. Un des chercheurs, le Dr. Wolfgang Paulus, directeur de l'*Institute of Reproductive Toxicology* (IRT) à l'Université d'Ulm en Allemagne, indique que ces résultats sont importants parce qu'ils contredisent une mise en garde faite par la FDA qui précisait que l'utilisation de paroxétine pendant la grossesse pouvait augmenter le risque d'anomalies congénitales majeures. L'étude a rassemblé des données sur le devenir de grossesses ayant été exposées à la paroxétine chez 119 femmes, entre 1990 et 2005. Le service d'*Information National de Tératologie* a été contacté par des médecins et des patients après exposition à la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse. Ces résultats ont été comparés aux cas témoins (645 femmes) qui n'avaient pas été, durant la même période de temps, exposés à la paroxétine. Le taux d'anomalies congénitales n'a pas été augmenté après exposition à la paroxétine durant le premier trimestre. Cependant, le nombre de femmes décidant de terminer leur grossesse était beaucoup plus élevé parmi celles qui prenaient de la paroxétine.

2.2.1.1.3 LES ÉTUDES MONTRANT UNE AUGMENTATION DU TAUX DE MALFORMATIONS CARDIAQUES

Une étude prospective suédoise, conduite par Källén et al à partir des données du *Swedish Medical Birth Register*, a comparé le taux d'apparition des malformations cardiaques suite à l'exposition à des antidépresseurs au début de la grossesse par rapport à l'absence d'exposition^[115]. La population examinée comprenait 5175 nouveau-nés ayant vu le jour entre le 1^{er} Juillet 1995 et le 31 Décembre 2003 et ayant été exposés à un ISRS. Dans cette étude, il s'est avéré que 17 enfants, sur les 815 enfants exposés *in utero* à la paroxétine, avaient une malformation cardiaque (soit 2,1 %). Le risque relatif estimé de malformations cardiaques congénitales était donc approximativement 2 fois plus important chez les nouveau-nés de mères ayant reçu de la paroxétine durant le premier trimestre de leur grossesse (RR estimé de 2,22 avec IC à 95 % : 1,39-3,55)^[115, 226], en comparaison avec la population générale, et ce, même après ajustement des données pour le tabagisme et autres facteurs confondants. En effet la fréquence dans l'ensemble des naissances de la population générale est de 1,1 %. La malformation la plus fréquemment rencontrée est une anomalie du septum interventriculaire, ayant pour conséquence une surcharge de la vascularisation pulmonaire et du cœur gauche ainsi qu'une altération de la vascularisation pulmonaire.

Puis les données précédemment présentées ont été prolongées avec des données de 2004, ce qui leur a permis d'obtenir une population de 6555 nouveau-nés exposés à un ISRS durant le premier trimestre dont 959 à la paroxétine^[116]. Il a été observé une augmentation significative du risque de malformations cardiaques chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine (rapport de risque ajusté de 1,63 avec IC à 95 % : 1,05-2,53). Ceci est principalement lié à une augmentation du risque d'anomalies du septum interventriculaire et d'anomalies du septum interauriculaire (rapport de risque ajusté de 1,81 avec IC à 95 % : 0,96-3,09) ; 13 des 20 nouveau-nés exposés à la paroxétine et présentant une malformation cardiaque, avaient une anomalie du septum interventriculaire ou une anomalie du septum interauriculaire. Le taux de malformations cardiaques chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine était approximativement de 2 % avec la paroxétine versus 1 % dans la population générale^[116].

Une autre publication provient de l'étude épidémiologique rétrospective, citée précédemment et menée par GSK qui avait recensé les nouveau-nés de 3591 mères et dont 704 nouveau-nés avaient été exposés à la paroxétine^[218]. L'analyse préliminaire avait permis de mettre en évidence l'augmentation du risque de malformations congénitales et plus particulièrement du risque de malformations cardiaques (RR estimé de 2,08 avec IC à 95 % : 1,03-4,23), telles les communications interventriculaires dans la majorité des cas, comparé aux autres antidépresseurs. En effet, 10 des 14 cas de malformations cardiovasculaires liées à la paroxétine étaient une anomalie du septum interventriculaire^[218].

La mise à jour de cette étude, qui a recensé 5956 nouveau-nés dont 815 exposés à la paroxétine, a permis de mettre en évidence que le risque malformatif cardiaque serait multiplié par 1,5 en cas d'exposition à la paroxétine (RR estimé de 1,46 avec IC à 95 % : 0,74-2,88). La prévalence des malformations cardiaques chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine a été de 1,5 % versus 1 % pour l'ensemble des autres antidépresseurs, ce qui n'apparaît pas comme statistiquement significatif. Et il s'est avéré que 9 des 12 enfants exposés à la paroxétine et présentant une malformation cardiovasculaire, avaient une communication interventriculaire^[54, 220, 221]. Il est important de noter que cette étude ne compare que les risques entre antidépresseurs. En effet, cette étude n'a pas inclus de comparaison avec des enfants de mères n'ayant pas reçu d'antidépresseurs durant le premier trimestre. Par conséquent, ces chiffres doivent aussi être considérés par rapport à ce qui est observé dans la population générale, où la prévalence des malformations congénitales est d'environ 3 % pour l'ensemble des malformations et d'environ 1 % pour les seules malformations cardiovasculaires^[106].

Ainsi, selon GSK, les données combinées provenant des études suédoises et américaines suggèrent que le risque individuel pour une mère de donner naissance à un enfant présentant une malformation cardiaque congénitale suite à l'exposition maternelle à la paroxétine est approximativement de 1/50, comparé à un taux estimé approximativement de 1/100 nouveau-nés dans la population générale^[221]. Habituellement, les communications interventriculaire ou interauriculaire peuvent être symptomatiques et nécessiter une intervention chirurgicale ou encore asymptomatiques et s'avérer spontanément résolutive. À l'heure actuelle, l'information sur la gravité des communications interventriculaires ou interauriculaires figurant dans la base de données mentionnée ci-dessus n'est pas disponible.

De plus, l'étude menée par Louik et al^[131], qui a analysé 9849 nouveau-nés présentant une malformation congénitale et ayant participé à la *Slone Epidemiology Center Birth Defects Study*, a également permis de mettre en évidence une association significative entre l'utilisation de paroxétine et des perturbations d'éjection au niveau du ventricule droit (RR estimé de 3,3 avec IC à 95% : 1,3-8,8). Cependant, cette association n'était présente que chez seulement 6 nouveau-nés exposés à la paroxétine.

Dans le résumé de Diav-Citrin et al présenté en 2005 à la 33^e conférence annuelle de la Société Européenne de Tératologie^[64], il a été également observé un taux plus élevé de malformations cardiovasculaires dans le groupe paroxétine (5 parmi 257 soit 1,9 %) comparativement au groupe contrôle (6 parmi 1066 soit 0,6 %) (RR de 3,46 avec IC à 95 % : 1,06-11,24).

	Malformations cardiaques	Enfants exposés	Risque relatif (avec IC à 95 %)
Exposés	5	257	3,46 (1,06-11,24)
Contrôles	6	1066	1,0

Tableau 14. Malformations cardiaques chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine durant le premier trimestre^[57].

En outre, Bar-Oz et al ont mené une méta-analyse ayant pour but tout d'abord de quantifier le taux de malformations congénitales associé à l'utilisation durant le premier trimestre de paroxétine et d'autre part, d'examiner des sources potentielles de biais dans la détection *in utero* ou postnatale de malformations congénitales parmi les femmes dépressives^[27]. Ils ont ainsi rassemblé les données de la littérature et les études traitant de ce sujet depuis 1985 jusqu'à 2006. Les résultats de leur analyse ont permis de mettre en évidence que l'exposition à la paroxétine durant le premier trimestre est associée à une augmentation significative du risque de développer des malformations cardiaques (rapport de risque de 1,72 avec IC à 95 % : 1,22-2,42). Ces valeurs leur ont permis de conclure que la prise de paroxétine durant le premier trimestre est associée à une augmentation significative du risque de malformations cardiaques. Cependant, un biais de détection ne peut pas être écarté quant à l'apparente augmentation des malformations cardiovasculaires observées chez les nouveau-nés exposés *in utero* à la paroxétine.

Enfin, une étude conduite par Bérard et al a essayé de quantifier la dose minimale de paroxétine utilisée par la mère lors du premier trimestre susceptible d'engendrer des malformations cardiaques congénitales^[33]. Pour ce faire, ils se sont servis du *Medication and Pregnancy Registry* (MPR). Ils ont ainsi pu inclure 1403 femmes en fonction d'un certain nombre de critères parmi toutes les grossesses ayant été exposée à un seul antidépresseur durant le premier trimestre et déclarée au Québec entre le 1^{er} Janvier 1997 et le 30 Juin 2003. A partir de ces 1403 femmes enceintes, ils ont identifié 101 nouveau-nés présentant des malformations congénitales majeures dont 24 avaient une malformation cardiaque. Aucune augmentation significative du risque de malformation cardiaque congénitale n'a été observée suite à l'utilisation de paroxétine (rapport de risque de 1,38 avec IC à 95 % : 0,49-3,92). Cependant, ils se sont aperçus que les femmes exposées à une dose supérieure à 25 mg de paroxétine par jour durant le premier trimestre de leur grossesse étaient plus à risque de donner naissance à un nouveau-né avec une malformation congénitale majeure (rapport de risque de 2,23 avec IC à 95 % : 1,19-4,17), ou une malformation cardiaque (rapport de risque de 3,07 avec IC à 95 % : 1,00-9,42). Ils ont ainsi mis en évidence qu'il existe une relation entre la dose-réponse à partir de 25 mg de paroxétine par jour et la survenue de malformations congénitales majeures et cardiaques.

2.2.1.1.4 LES ÉTUDES NE MONTRANT PAS D'AUGMENTATION DU TAUX DE MALFORMATIONS CARDIAQUES

Le 2 Avril 2008, les résultats d'une étude entreprise par les chercheurs du programme *Motherisk* et de l'université de Toronto ont été publiés dans l'*American Journal of Psychiatry*. Cette étude, menée par Einarson et al^[73], a été effectuée en réponse aux signalements émis en 2005-2006, dans lesquels plusieurs études ont noté un risque accru d'anomalies congénitales cardiovasculaires^[64, 115] chez les nouveau-nés liées à l'utilisation maternelle de paroxétine pendant le premier trimestre comparé aux autres antidépresseurs dans la même classe. Pour ce faire, les auteurs ont recensé de manière prospective 1174 naissances dont les nouveau-nés ont été exposés à la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse. Les données, qui proviennent de huit registres de renseignements sur la tératogénéicité des médicaments de différents pays (Canada, États-Unis, Australie, Italie, Suisse, Allemagne, Finlande et Israël), ont été comparées à celles issues des naissances provenant d'un groupe témoin de nouveau-

nés non exposés. La constatation faite était la suivante, à savoir que le taux d'anomalies cardiovasculaires était semblable dans les deux groupes, soit 0,7 %^[4, 73], ce qui est inférieur au taux obtenu dans la population générale qui est de 1 %^[105].

Un ensemble de 2061 nouveau-nés additionnels^[73] provenant de quatre études de base de données précédemment publiées ont été passés en revue afin de déterminer la proportion de malformations cardiovasculaires chez ces nouveau-nés après avoir été exposés à la paroxétine lors du premier trimestre de la grossesse. Le taux dans ce groupe était de 1,5 %.

Ainsi, en combinant ces deux ensembles de données, les chercheurs ont obtenu un taux moyen d'anomalies cardiovasculaires de 1,2 %^[73]. Ces données, qui recensent 3235 nouveau-nés, représentent le plus grand nombre d'exposition à la paroxétine pendant le premier trimestre de la grossesse jamais documenté. Au terme de cette étude, les auteurs ont conclu au fait que la paroxétine n'est pas associée à un risque accru d'anomalies cardiovasculaires suivant son utilisation en début de grossesse, puisque l'incidence chez plus de 3000 nouveau-nés ne diffère pas significativement de l'incidence dans la population générale qui est approximativement de 1 %.

En Août 2008, l'équipe de O'Brien et al ont publié les conclusions de leur étude qui allait dans ce sens. Pour arriver à ces dires, ils ont mené une méta-analyse regroupant neuf études^[156]. Ils ont ainsi mis en évidence que trois études cas/témoins (N = 30247) ont constaté qu'aucune hausse du risque de malformations congénitales n'était pas associée à la paroxétine (RR de 1,18 avec IC à 95 % : 0,88-1,59). Les taux de malformation cardiaque étaient semblables (1,1 % chacun) et se situaient dans les limites des normes de la population (0,7 %-1,2 %). Six études de cohorte (N = 66409) ont constaté une différence moyenne pondérée non significative de 0,3 % (IC à 95 % : 0,1-0,7 % et P = 0,19). L'équipe de chercheurs a ainsi abouti à la conclusion que l'exposition à la paroxétine au cours du premier trimestre ne semble pas être associée à une hausse des taux de malformations cardiaques.

Ces informations devraient rassurer les médecins qui prescrivent de la paroxétine et les femmes qui doivent en prendre au cours de la grossesse.

2.2.1.2. LES FACTEURS CONFONDANTS DES ANOMALIES CARDIAQUES

Les cardiopathies congénitales correspondent aux anomalies structurelles du cœur ou des gros vaisseaux intra-thoraciques survenant au cours de la formation du cœur pendant la vie intra-utérine^[145]. Elles sont extrêmement diverses, allant de la simple anomalie bénigne permettant la croissance de l'enfant sans aucun problème, jusqu'à la malformation grave, rendant impossible la survie du nouveau-né. Celles qui nécessiteront des soins spécialisés représentent environ 6 ‰ naissances^[105]. Elles peuvent se révéler à des âges variables et il est possible de diagnostiquer certaines cardiopathies *in utero* au moyen de l'échographie cardiaque fœtale.

L'incidence des cardiopathies congénitales est d'environ 8 ‰ nouveau-nés^[105], ce qui représente environ 1/5 de la totalité des malformations congénitales. Cependant, ce risque passe à 5 ‰ environ lorsque la mère a déjà accouché d'un enfant porteur d'une malformation cardiaque. De plus, une mère porteuse d'une malformation cardiaque a un risque augmenté de 16 ‰ de mettre au monde un enfant porteur d'une malformation cardiaque.

Dans la majorité des cas (90 ‰), les causes des malformations cardiaques congénitales ne sont pas connues. Cependant, il existe un certain nombre de facteurs de risque qui sont associés à une augmentation du risque d'engendrer ces malformations cardiaques^[3] :

- Causes cytogénétiques : aberrations chromosomiques (5 ‰)
 - La trisomie 13 (syndrome de Patau) : 90 ‰ de malformations cardiaques
 - La trisomie 18 (syndrome d'Edwards) : 100 ‰ de malformations cardiaques
 - La trisomie 21 (syndrome de Down) : 50 ‰ de malformations cardiaques (canal auriculo-ventriculaire commun).
 - Le syndrome de Turner : 35 ‰ de malformations cardio-vasculaires (coarctation de l'aorte).
 - Le syndrome de Klinefelter peut parfois entraîner des cardiopathies congénitales (tétralogie de Fallot).
 - Le syndrome de Di George et le syndrome vélo-cardio-facial.

- Causes génétiques : affections génotypiques à transmission héréditaire (3 %)
- Le syndrome de Marfan, maladie héréditaire du tissu élastique se traduisant par des anévrismes de l'aorte et des luxations du cristallin.
- Les myopathies de Duchenne et de Becker peuvent engendrer des cardiomyopathies dilatées chez certains patients.
- Le syndrome de Holt-Horam : syndrome cardiosquelettique familial, associant des malformations des membres supérieurs intéressant le segment radial, un bloc auriculo-ventriculaire et une communication inter auriculaire de type ostium secundum.

- Les facteurs tératogènes externes (2 %)

La période dangereuse pour l'embryogenèse du cœur se situe entre le 20^{ème} et le 40^{ème} jour de gestation.

- Facteurs médicamenteux et toxiques : le thalidomide (malformations cardiaques variées), la phénylhydantoïne (malformations cardiaques variées), les sels de lithium (maladie d'Ebstein, et autres anomalies de la valve tricuspide), l'éthylisme maternel et les traitements par l'acide rétinoïque (malformations conotruncales : communication inter-ventriculaire (CIV), Fallot).
- Facteurs métaboliques : le diabète maternel mal équilibré (malformations cardiovasculaires variées et cardiomyopathie hypertrophique), la phénylcétonurie maternelle (retard de croissance intra-utérin, retard mental et anomalies cardiaques dont l'incidence est directement proportionnelle aux taux sériques de phénylalanine).
- Facteurs infectieux : la rubéole est responsable de 1,2 à 1,7 % des cardiopathies congénitales (foyers de nécrose myocardique et des lésions valvulaires).
- La vie à très haute altitude (anoxie chronique) : persistance du canal artériel.
- Les radiations ionisantes (rayons X).
- La consommation de cigarettes

2.2.2. LES EFFETS FOETOTOXIQUES ET NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Aucune étude ou cas rapportés n'ont été publiés.

Pour conclure ce paragraphe sur la paroxétine, malgré le fait qu'un certain nombre d'études ont rapporté que l'exposition à un ISRS durant la grossesse n'est pas associée à un risque accru de malformations congénitales majeures, des données ont été publiées en 2005 par GSK concernant l'exposition à la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse et l'augmentation du risque de complications cardiovasculaires. Toutefois, les données publiées à la suite de cette mise en garde et provenant de services d'informations sur la tératogénèse n'ont pas révélé de risque accru de malformations cardiovasculaires suite à l'utilisation de paroxétine durant le premier trimestre.

2.3. LA FLUOXÉTINE

2.3.1. LES EFFETS MALFORMATIFS

2.3.1.1. LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

2.3.1.1.1 LES ÉTUDES MONTRANT UNE AUGMENTATION DU TAUX GÉNÉRAL DE COMPLICATIONS NÉONATALES

Dans l'étude prospective réalisée auprès de 138 femmes enceintes par Hendrick et al^[99] évaluant l'incidence des malformations survenant après exposition prénatale à un ISRS, il semble que ces dernières se produisent dans des taux relativement semblable à ceux de la population générale. Cependant, l'utilisation maternelle à des doses élevées de fluoxétine durant toute la grossesse paraît être associée à une augmentation de risque de donner naissance à un nouveau-né de faible poids.

L'équipe de Diav-Citrin et al^[65] ont mis en évidence qu'il existait un taux plus élevé de malformations cardiovasculaires congénitales chez les nouveau-nés exposés à la fluoxétine durant le premier trimestre. Pour réaliser cette étude multicentrique, prospective et contrôlée, ils se sont basés sur des données provenant de trois services d'information de tératogénèse. Ils ont ainsi comparé le devenir de 314 grossesses exposées précocement à la fluoxétine par rapport à un groupe témoin non-exposé de 1467 femmes enceintes. Après exclusion des

facteurs confondants, ils ont obtenu un taux plus élevé de malformations congénitales majeures en général chez 12 nouveau-nés sur les 253 exposés à la fluoxétine retenus dans cette (soit 4,7 %) par rapport au groupe témoin (34 sur 1359 retenues, soit 2,5 %) et plus particulièrement de malformations cardiaques. En effet 7 des 253 nouveau-nés exposés en ont présenté une, soit 2,8 % (rapport de risque de 4,81 avec IC à 95 % : 1,56-14,71) comparativement aux 8 des 1359 nouveau-nés du groupe témoin, soit 0,6 %.

2.3.1.1.2 LES ÉTUDES NE MONTRANT PAS D'AUGMENTATION DU TAUX GÉNÉRAL DE MALFORMATIONS

Pastuszek et al ont réalisé une étude prospective visant à comparer le devenir de grossesses exposées lors du premier trimestre à l'utilisation de fluoxétine avec celui de deux groupes témoins^[165]. Pour ce faire, ils ont suivi le cas de 128 femmes enceintes exposées à une dose quotidienne moyenne de 25,8 mg (+/- 13 mg) de fluoxétine pendant le premier trimestre de grossesse et ont comparé le devenir de ces grossesses à celles de deux groupes de femmes exposées pendant le premier trimestre de la grossesse à des agents non tératogènes ou à des antidépresseurs tricycliques. Au terme de cette étude, les taux de malformations majeures congénitales étaient comparables dans les trois groupes et n'ont pas dépassé ceux prévus dans la population générale. Toutefois, les femmes traitées par de la fluoxétine ont présenté une tendance à l'augmentation du risque de faire une fausse-couche en comparaison avec les femmes exposés à des agents non tératogènes (RR de 1,9 avec IC à 95 % : 0,92-3,92), mais cette valeur n'est pas statistiquement significative. Par contre, le taux de fausses-couches dans le groupe de la fluoxétine était comparable à celui du groupe exposé aux antidépresseurs tricycliques (13,5 % et 12,2 % contre 6,8 % dans le groupe exposé à des agents non tératogènes).

Par ailleurs, Chambers et al ont sélectionné de manière prospective, entre 1989 et 1995, un total de 228 femmes enceintes prenant de la fluoxétine. Ils ont ensuite comparé les résultats quant au devenir de leur grossesse à ceux de 254 femmes identifiées de façon similaire mais qui ne prenaient pas de fluoxétine^[53]. Ils ont ainsi mis en évidence qu'il n'existait pas de différence significative concernant la survenue d'avortement spontané,

puisque le taux de fausses-couches atteignait 10,5 % dans le groupe des femmes traitées par fluoxétine et que celui du groupe de femmes témoins était de 9,1 %. De plus il s'est avéré que seulement 9 des 163 femmes (soit 5,5 %) qui ont pris de la fluoxétine pendant le premier trimestre de leur grossesse ont donné naissance à des nouveau-nés vivants présentant des anomalies structurales majeures comparé à un taux de 4,0 % dans le groupe témoin, ce qui n'apparaît pas comme étant statistiquement significatif. Par contre, parmi les 97 nouveau-nés exposés à la fluoxétine et qui ont été examinés pour des anomalies sans gravité, l'incidence d'au moins trois anomalies mineures était significativement plus élevée que chez les 153 nouveau-nés du groupe témoin examinés de façon similaire (15,5 % contre 6,5 %, $P = 0.03$).

En outre, Goldstein et al ont montré qu'il n'existe pas de lien entre l'utilisation maternelle de fluoxétine pendant le premier trimestre de la grossesse et l'augmentation de risque de développer des malformations fœtales^[87]. Pour ce faire, ils ont suivi prospectivement toutes les grossesses exposées durant le premier trimestre à de la fluoxétine. Ces données provenaient toutes de la base de registre de la firme Eli Lilly qui commercialise la fluoxétine et ont été comparées aux rapports de surveillance des naissances. Les résultats étaient disponibles pour 796 grossesses, dont 37 provenaient d'essais cliniques sur la fluoxétine et 759 de rapports spontanés. Des avortements spontanés se sont produits chez 110 des 796 grossesses (soit 13,8 %). Sur les 686 grossesses restantes, des malformations, des anomalies congénitales, y compris celles identifiées après la période périnatale, ont été rapportées chez 34 grossesses (soit 5,0 %) ce qui n'apparaît pas comme étant statistiquement significatif.

L'équipe d'Addis et al^[19] a réalisé une méta-analyse sur des études prospectives contrôlées et non contrôlées en rapport avec l'utilisation de la fluoxétine pendant le premier trimestre de la grossesse. Elle a montré un risque relatif de 2,6 % (avec IC à 95 % : 1,0-4,2), ce qui ne suggère pas d'association entre la prise de fluoxétine pendant le premier trimestre et une augmentation du risque de développer des malformations majeures congénitales.

Enfin, le résumé de Diav-Citrin et al présenté en 2005 à la 33^{ème} conférence annuelle de la Société Européenne de Tératologie^[64] a permis de préciser que des tendances similaires

ont été observées dans le groupe des 206 grossesses sous fluoxétine pendant le premier trimestre, puisque les valeurs n'ont pas atteint le seuil de signification statistique concernant l'apparition de malformations congénitales.

2.3.2. LES EFFETS NEURODÉVELOPPEMENTAUX

L'exposition *in utero* aux antidépresseurs tricycliques ou à la fluoxétine ne compromet pas le développement intellectuel, ni ne retarde l'apprentissage de la langue maternelle ou le tempérament des enfants scolarisé ou en voie de l'être, selon des chercheurs du Canada^[155]. Dans une étude prospective contrôlée, les chercheurs ont évalué le QI, le développement du langage, le tempérament et le comportement chez des enfants âgés entre 15 et 71 mois et qui avaient été exposés durant toute la durée de la grossesse soit à des antidépresseurs tricycliques (N = 46) ou à la fluoxétine (N = 40), soit non exposés (N = 36). Après ajustement des variables indépendantes telles que la durée et la sévérité de la dépression maternelle, la durée du traitement pharmacologique, le nombre d'épisodes dépressifs après la naissance, le QI maternel, le statut socioéconomique, la consommation de tabac, et la prise d'alcool, les auteurs ont pu conclure au fait que l'exposition maternelle aux antidépresseurs tricycliques ou à la fluoxétine durant toute la durée de la grossesse n'a pas compromis le développement intellectuel des enfants, ni l'apprentissage de la langue maternelles, ni leur tempérament chez les enfants scolarisés. Cependant, la dépression maternelle non contrôlée a été associée à un ralentissement du développement intellectuel ainsi qu'à un moins bon apprentissage de la langue. C'est pourquoi, d'après ces chercheurs, il convient, quand l'état dépressif maternel le nécessite, d'instaurer ou de conserver une thérapie antidépressive adéquate pendant et après la grossesse.

Nulman et al ont étudié les enfants de 80 mères qui avaient reçu un antidépresseur tricyclique pendant la grossesse, 55 enfants dont les mères avaient reçu la fluoxétine pendant la grossesse, et 84 enfants dont les mères n'avaient été exposées pendant la grossesse à aucun agent tératogène^[154]. Le QI et le développement de la langue ont été évalués chez ces enfants âgés entre 16 et 86 mois au moyen de tests tels que celui de Bayley, de McCarthy et de

Reynell. Les valeurs moyennes globales du QI étaient de 118 +/- 17 chez les enfants nés de mères ayant reçu un antidépresseur tricyclique, 117 +/- 17 chez ceux dont les mères ont reçu de la fluoxétine, et 115 +/- 14 chez ceux du groupe témoin. Les scores concernant le développement du langage étaient semblables dans chacun des trois groupes. Les résultats étaient semblables chez les enfants exposés à un antidépresseur tricyclique ou à la fluoxétine pendant le premier trimestre et ceux exposés durant toute la durée de la grossesse. Il n'y avait également aucune différence significative concernant le tempérament, l'humeur, l'irritabilité, le niveau d'activité, la distraction, ou les problèmes de comportement dans les trois groupes d'enfants.

Pour conclure ce chapitre sur la fluoxétine, nous pouvons préciser qu'elle est un des ISRS les mieux connus chez la femme enceinte. En effet, les données actuelles chez les femmes exposées au 1^{er} trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes. Ainsi, il est possible d'utiliser la fluoxétine, à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse.

2.4. LE CITALOPRAM

2.4.1. LES EFFETS MALFORMATIFS

2.4.1.1. LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

2.4.1.1.1 LES ÉTUDES NE MONTRANT PAS D'AUGMENTATION DU TAUX GÉNÉRAL DE MALFORMATIONS

Une étude récente menée par Ericson et al, portant sur les résultats d'accouchement suite à l'utilisation maternelle d'ISRS au début de grossesse, a été conduite à partir des données du registre national suédois des naissances et des malformations, le *Swedish Medical Birth Register*^[76, 95]. Sur les 969 femmes identifiées ayant rapporté qu'elles prenaient un antidépresseur, 375 d'entre elles utilisaient exclusivement le citalopram. Aucune augmentation du risque de malformations cardiaques n'a été observée chez les enfants nés de

mères ayant pris du citalopram. D'autre part, il a été observé que 15 des nouveau-nés exposés au citalopram (soit 4,0 %) ont présenté des anomalies, mais une d'elles était une trisomie 13 et cinq ont été classifiées comme incertaines (1 cas d'anomalie laryngée/bronchique et 4 cas de cryptorchidie). Mais aucun signe de tératogénéicité n'a été observé chez les 10 autres nouveau-nés exposés au citalopram.

2.4.1.2. LES CAS ISOLÉS RAPPORTÉS

En 1993, Seifritz et al ont décrit le cas d'une femme qui a été traitée par du citalopram pour sa dépression majeure pendant les 6 premières semaines d'une grossesse non diagnostiquée^[181]. Elle a alors reçu la dose de 40 mg de citalopram par jour pendant les 3 premières semaines, puis celle-ci a été augmentée jusqu'à atteindre la dose de 60 mg par jour. Elle a également pris de la thioridazine, l'etilefrine, et la dihydroergotamine pour le traitement de la survenue concomitante de troubles de panique et de céphalées migraineuses. Tous les médicaments ont alors été arrêtés à la 6^{ème} semaine de grossesse quand la grossesse a été diagnostiquée. En raison de ses inquiétudes grandissantes et de ses angoisses quant au développement de son fœtus, elle a demandé une IVG qui a été exécuté à la 12^{ème} semaine de grossesse. Cependant, à l'autopsie, aucune malformation n'a été mise en évidence par l'évaluation macroscopique et microscopique complète, y compris par l'examen neuropathologique détaillé.

2.4.2. LES EFFETS NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Dans une étude prospective, Heikkinen et al ont examiné l'efficacité et l'innocuité du citalopram en fonction des concentrations en citalopram et de ses métabolites retrouvées pendant la grossesse et la lactation^[98]. Ils ont ainsi analysé les données provenant de 11 mères qui prenaient du citalopram et leurs nouveau-nés et les ont comparées à un groupe témoin de 10 femmes enceintes qui ne prenaient pas de médicament. Ils ont suivi le neurodéveloppement des enfants durant l'année qui suivit l'accouchement. Des échantillons de

plasma et de lait maternel provenant du couple mère/enfant ont été prélevés pendant la grossesse, à l'accouchement, et pendant les 2 mois qui ont suivi la naissance. A partir de ces échantillons, les concentrations en citalopram, desmethylcitalopram, et didesmethylcitalopram (les métabolites du citalopram) ont été mesurées par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Pour la majorité des femmes au cours de la grossesse, la dose quotidienne comprise entre 20 et 40 mg de citalopram était suffisante, ce qui correspondait à une concentration de citalopram et de ses métabolites dans le plasma maternel comprise entre 46 et 214 nmol/L. Cependant, l'état dépressif d'une seule femme a nécessité une augmentation de la dose journalière. À la naissance, il s'est avéré que les concentrations plasmatiques en citalopram, en desmethylcitalopram, et en didesmethylcitalopram chez les nouveau-nés représentaient respectivement 64 %, 66 %, et 68 % des concentrations maternelles de ces mêmes molécules. Bien que les concentrations de ces molécules aient été retrouvées de façon non négligeable chez ces nouveau-nés, aucun d'entre eux n'a présentait de trouble neurodéveloppemental jusqu'à l'âge de un an correspondant à la fin de suivi de ces enfants pour ce test. Ainsi, bien que la taille de l'échantillon soit limitée, les résultats suggèrent que le fait d'exposer son fœtus au citalopram durant la grossesse n'est pas corrélé à un risque de grossesse compliquée, ni à des troubles neurodéveloppementaux.

Pour conclure ce chapitre sur le citalopram, nous pouvons indiquer qu'il est un des IRS les mieux connus chez la femme enceinte. En effet, les données actuelles chez les femmes exposées au 1^{er} trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes. Ainsi, il est possible d'utiliser le citalopram, à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse.

2.5. LA SERTRALINE

2.5.1. LES EFFETS MALFORMATIFS

2.5.1.1. LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

2.5.1.1.1 LES ÉTUDES MONTRANT UNE AUGMENTATION DU TAUX GÉNÉRAL DE MALFORMATIONS

Une étude de cohorte observationnelle anglaise a été réalisée par Wilton et al^[207] en 1998. Cette étude a permis de déterminer la nature et la proportion d'anomalies congénitales chez les bébés nés de mères chez lesquelles avait été prescrit au moins un des 34 médicaments nouvellement mis sur le marché par des médecins généralistes en Angleterre. Les données ont été obtenues au moyen de questionnaires envoyés à leurs médecins prescripteur un mois après la date de l'accouchement prévue. La sertraline a été prise pendant le premier trimestre dans le cas de 51 grossesses. Les résultats de ces grossesses ont inclus 1 grossesse ectopique, 2 avortements spontanés, 11 avortements électifs, 1 mort intra-utérine, 26 nouveau-nés normaux nés à terme, 2 nouveau-nés présentant des anomalies congénitales, et 8 grossesses dont le suivi n'a pas été réalisé jusqu'à la fin. Les malformations congénitales étaient d'une part une laryngomalacie (stridor laryngé) et d'autre part une duplication d'un kyste gastro-intestinal.

L'équipe de Louik et al a permis de préciser qu'il était apparu une association significative entre l'utilisation de sertraline et l'apparition d'omphalocèle (RR estimé de 5,7 avec IC à 95% : 1,6-20,7) pour 3 nouveau-nés exposés, ainsi que des anomalies du septum interventriculaire (RR estimé de 2,0 avec IC à 95% : 1,2-4,0) ce qui ne correspondait qu'à 13 nouveau-nés exposés^[131].

2.5.1.1.2 LES ÉTUDES NE MONTRANT PAS D'AUGMENTATION DU TAUX GÉNÉRAL DE MALFORMATIONS

En 1999, le *Swedish Medical Birth Registry* a publié les résultats d'une étude suédoise menée par Ericson et al sur les conséquences pour le devenir de la grossesse suite à une exposition *in utero* à un antidépresseur ISRS^[76], pendant les années allant de 1995 à 1997. Au cours de cette période, 281728 nouveau-nés ont été enregistrés. Parmi ces bébés, 531 avaient été exposés *in utero* à un antidépresseur ISRS, 15 à un ISRS associé à un antidépresseur non-ISRS, et 423 à un antidépresseur non-ISRS. Il a été observé que sur les 34 femmes qui ont utilisé de la sertraline durant le premier trimestre de leur grossesse, 32 l'ont pris en monothérapie et 2 l'ont employée en association avec un autre ISRS (citalopram et paroxétine). Il n'a été constaté aucune différence significative concernant le risque relatif de développer des anomalies congénitales entre les nouveau-nés exposés à un antidépresseur quel qu'il soit (soit un total de 39 cas de malformations congénitales, correspondant à un risque relatif de 1,13), ceux exposés à un ISRS utilisé en monothérapie (total : 21 ; RR de 1,12), et ceux exposés à un non-ISRS en monothérapie (total : 18 ; RR de 1,15).

D'autre part, dans une étude de cohorte américaine menée par Chambers et al et disponible uniquement sous forme de résumé, il n'y a pas eu d'augmentation du risque de malformations congénitales chez 112 nouveau-nés qui ont été exposés durant le premier trimestre à de la sertraline^[51].

2.5.1.2. LES CAS ISOLÉS RAPPORTÉS

Un nouveau-né malaisien de sexe non précisé a présenté à la naissance un bec-de-lièvre ainsi qu'une fente palatine à la suite d'une exposition maternelle de sertraline à la dose quotidienne de 50 mg et ce jusqu'à la 5^{ème} semaine d'aménorrhée^[229]. Puis, la sertraline a été réintroduite durant 2 jours au cours du deuxième trimestre de sa grossesse. Elle a également reçu en même temps du lorazepam à la dose de 1 mg par jour. Ce cas de fente palatine fut le premier recensé suite à l'exposition *in utero* à la sertraline. Cependant, rien ne permet de

conclure quant à l'imputabilité de cet antidépresseur, la fente palatine étant l'une des malformations spontanées les plus fréquentes.

L'équipe de Murray et al a rapporté le cas d'une jeune femme de 24 ans qui avait été traitée avant et pendant les premières semaines de sa grossesse par de la sertraline pour dépression et boulimie. Or, l'échographie a révélé un fœtus porteur d'une anencéphalie et présentant une anomalie de la fermeture de la paroi abdominale, et un omphalocèle. Il a alors été entrepris une IMG, puis une analyse chromosomique a été exécutée qui a indiqué que le fœtus était porteur d'une trisomie 18 (47, XX, +18). Cependant, puisque la trisomie 18 est une mutation chromosomique naturelle, et que l'auteur n'a pu mettre en évidence une relation de cause à effet entre l'utilisation de la sertraline durant la grossesse et la trisomie 18, il n'a pas conclu à une responsabilité imputée à la pharmacothérapie quant au résultat de cette grossesse.

2.5.2. LES EFFETS NEURODÉVELOPPEMENTAUX

En 1995, Altshuler et al ont rapporté le cas d'une femme qui prenait de la sertraline à la dose de 100 mg par jour ainsi que de la nortriptyline à la dose de 125 mg par jour pour le traitement d'épisodes dépressifs caractérisés récidivants^[22]. La patiente avait débuté son traitement par ces médicaments avant de tomber enceinte et les avait poursuivis durant toute sa grossesse. Les tentatives d'interruption de son traitement durant les premiers et deuxièmes trimestres ont été infructueuses. Cependant, elle a par la suite donné naissance à terme à un bébé en bonne santé (sexe et poids non spécifié) qui, à l'âge 3 mois, se portait bien et avait réalisé de façon appropriée les différentes étapes de son développement neuronal. Toutefois nous conviendrons d'admettre que le suivi de ce nouveau-né seulement sur un trimestre n'est pas suffisant pour apprécier les effets neurodéveloppementaux qui pourraient survenir. C'est pourquoi davantage d'études sont nécessaires pour écarter ces troubles.

Pour conclure ce chapitre sur la sertraline, nous pouvons indiquer qu'elle est un des IRS les mieux connus chez la femme enceinte. En effet, les données actuelles chez les femmes exposées au 1^{er} trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes. Ainsi, il est possible d'utiliser la sertraline, à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse.

2.6. LA FLUVOXAMINE

2.6.1. LES EFFETS MALFORMATIFS

2.6.1.1. LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

2.6.1.1.1 LES ÉTUDES MONTRANT UNE AUGMENTATION DU TAUX GÉNÉRAL DE MALFORMATIONS

Dans une étude prospective européenne non contrôlée menée par Mc Elhatton et al et provenant du *European Network of the Teratology Information Services*, il y a eu un cas de malformation congénitale associée à l'utilisation de la fluvoxamine durant la grossesse chez 50 femmes^[139]. Nonobstant cet unique cas de malformation, nous ne pouvons pas conclure à une augmentation de ce risque, d'autant plus que l'échantillon est très limité.

2.6.1.1.2 LES ÉTUDES NE MONTRANT PAS D'AUGMENTATION DU TAUX GÉNÉRAL DE MALFORMATIONS

Dans l'étude de cohorte multicentrique publiée par Kulin et al, où 26 nouveau-nés ont été exposés durant le premier trimestre à de la fluvoxamine sur les 267 femmes ayant pris un ISRS, il n'y a pas eu d'augmentation du risque de malformations congénitales, d'avortements spontanés ou de naissances prématurées^[121]. La majorité des femmes prenait de la fluvoxamine à la dose de 50 mg par jour. Ainsi cette étude indique que lorsque la fluvoxamine est utilisée pendant la grossesse à des doses recommandées, elle ne semble pas augmenter le risque tératogène.

Dans deux études de surveillance anglaises, il n'y a pas été constaté d'augmentation de malformations congénitales à la suite d'une exposition *in utero* à la fluvoxamine. La première étude, publiée par Wilton et al^[207], recensait 2511 grossesses qui avaient été exposées à une molécule nouvellement mise sur le marché. Il n'y a eu aucun cas de malformation congénitale parmi les 18 nouveau-nés exposés *in utero* à la fluvoxamine. L'autre étude, publiée par Edwards^[71], qui avait enregistré 10401 femmes enceintes traitées par fluvoxamine a révélé l'innocuité de cette molécule durant la grossesse.

Pour conclure ce chapitre sur la fluvoxamine, nous pouvons indiquer qu'elle est un des IRS les mieux connus chez la femme enceinte. En effet, les données actuelles chez les femmes exposées au 1^{er} trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes. Ainsi, il est possible d'utiliser la fluvoxamine, à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse.

2.7. VISON D'ENSEMBLE : TABLEAU SYNOPTIQUE

	Pas d'élévation du risque malformatif			Élévation du risque malformatif			
	Auteur	Année	Effectif de la population exposée	Auteur	Année	Effectif de la population exposée	Type d'anomalie
ISRS en général	Einarson TR.	2005	1774	Wogelius P.	2006	1051	Malformations congénitales et cardiaques Malformations musculaires, osseuses et du tube digestif
	Malm H.	2005	1398	Alwan S.	2007	9622	Omphalocèle Craniosynostoses Anencéphalies
	Wen SW.	2006	972				
	Hallberg P.	2005	2600				
	Alwan S.	2007	9622				
	Louik C.	2007	9849				
	Ericson A.	1999	531				
	Källén BA.	2007	6555				
	Kulin NA.	1998	267				
	Rahimi R.	2006					
Hendrick V.	2003	138					
Wichman CL.	2007						

	Pas d'élévation du risque malformatif			Élévation du risque malformatif			
	Auteur	Année	Effectif de la population exposée	Auteur	Année	Effectif de la population exposée	Type d'anomalie
Paroxétine	Einarson TR.	2005	1774	Wogelius P.	2006	1051	Malformations congénitales et cardiaques Malformations musculaires, osseuses et du tube digestif
	Malm H.	2005	1398	Alwan S.	2007	9622	Omphalocèle Craniosynostoses Anencéphalies
	Wen SW.	2006	972	GSK	2005	704	Malformations congénitales Communications interventriculaires
	Hallberg P.	2005	2600	GSK	2005	815	Malformations congénitales Communications interventriculaires
	Alwan S.	2007	9622	Källén B.	2006	815	Communications interventriculaires
	Louik C.	2007	9849	Källén B.	2007	6555	Communications interventriculaires et interaiculaires
	Ericson A.	1999	531	Louik	2007		
	Kulin NA.	1998	97	Diav-Citrin O.	2005	257	Malformations congénitales et cardiaques
	Hendrick V.	2003	138	Louik C.	2007	9849	Défauts d'éjection du ventricule droit
	Wichman CL.	2007		Bar-Oz B.	2007		Malformations cardiaques
	Källén BA.	2007	6555	Bérard	2007	1403	Malformations congénitales et cardiaques
	European Society for Human Reproduction and Embryology	2006	119				
	Einarson A.	2008	3235				
	O'Brien L.	2008	96656				
Einarson TR.	2005	1774					
Fluoxétine	Malm H.	2005	1398	Wogelius P.	2006	1051	Malformations congénitales et cardiaques Malformations musculaires, osseuses et du tube digestif
	Wen SW.	2006	972	Alwan S.	2007	9622	Omphalocèle Craniosynostoses Anencéphalies
	Hallberg P.	2005	2600	Diav-Citrin O.	2008	253	Malformations congénitales et cardiaques
	Alwan S.	2007	9622				
	Louik C.	2007	9849				
	Ericson A.	1999	531				
	Hendrick V.	2003	138				
	Wichman CL.	2007					
	Pastuszek A.	1993	128				
	Chambers CD.	1996	228				
	Goldstein DJ.	1997	796				
Addis A.	2000						

	Pas d'élévation du risque malformatif			Élévation du risque malformatif			
	Auteur	Année	Effectif de la population exposée	Auteur	Année	Effectif de la population exposée	Type d'anomalie
Citalopram	Diav-Citrin O.	2005	206				
	Einarson TR.	2005	1774				
	Malm H.	2005	1398	Wogelius P.	2006	1051	Malformations congénitales et cardiaques Malformations musculaires, osseuses et du tube digestif
	Wen SW.	2006	972	Alwan S.	2007	9622	Omphalocèle Craniosynostoses Anencéphalies
	Hallberg P.	2005	2600				
	Alwan S.	2007	9622				
	Louik C.	2007	9849				
	Ericson A.	1999	531				
	Hendrick V.	2003	138				
	Wichman CL.	2007					
Ericson A.	1999	375					
Einarson TR.	2005	1774					
Sertraline	Malm H.	2005	1398	Wogelius P.	2006	1051	Malformations congénitales et cardiaques Malformations musculaires, osseuses et du tube digestif
	Wen SW.	2006	972	Alwan S.	2007	9622	Omphalocèle Craniosynostoses Anencéphalies
	Hallberg P.	2005	2600	Wilton	1998	51	Malformations congénitales
	Alwan S.	2007	9622	Louik C.	2007	9849	Omphalocèle Communications interventriculaires
	Louik C.	2007	9849				
	Ericson A.	1999	531				
	Kulin NA.	1998	147				
	Hendrick V.	2003	138				
	Wichman CL.	2007					
	Ericson A.	1999	34				
Chambers C.	1999	112					
Einarson TR.	2005	1774					

	Pas d'élévation du risque malformatif			Élévation du risque malformatif			
	Auteur	Année	Effectif de la population exposée	Auteur	Année	Effectif de la population exposée	Type d'anomalie
Fluvoxamine	Malm H.	2005	1398	Wogelius P.	2006	1051	Malformations congénitales et cardiaques Malformations musculaires, osseuses et du tube digestif
	Wen SW.	2006	972	Alwan S.	2007	9622	Omphalocèle Craniosynostoses Anencéphalies
	Hallberg P.	2005	2600	McElhatton PR.	1996	50	Malformations congénitales
	Alwan S.	2007	9622				
	Louik C.	2007	9849				
	Ericson A.	1999	531				
	Kulin NA.	1998	26				
	Hendrick V.	2003	138				
	Wichman CL.	2007					
	Kulin NA.	1998	26				
Wilton	1998	2511					
Edwards JG.	1994	10401					

Ainsi, par mesure de précaution et du fait des résultats controversés, il est recommandé de ne pas instituer de traitement antidépresseur à base de paroxétine chez une femme enceinte et de remplacer cette molécule, dans la mesure du possible, par la fluoxétine, le citalopram, ou la sertraline si cette dernière envisage d'allaiter et ce, quel que soit le terme de la grossesse. Lors du deuxième et troisième trimestre, il est possible d'utiliser l'ensemble des ISRS. Enfin, si le traitement par ISRS est poursuivi jusqu'à l'accouchement, la survenue éventuelle de troubles néonataux transitoires doit être prise en compte lors de l'examen du nouveau-né.

TROISIEME PARTIE

3. OPINION PHARMACEUTIQUE

La prise d'un médicament par la femme enceinte engendre parfois une inquiétude à l'origine d'interruptions de grossesse non justifiées ou d'arrêts intempestifs du traitement par la mère, ce qui l'expose à un risque de décompensation de sa pathologie et à un risque de syndrome de sevrage. Par ailleurs, cette inquiétude est bien souvent focalisée sur le risque de malformation, alors que les risques fœtaux et néonataux sont méconnus. Pourtant, très peu de médicaments justifient une telle inquiétude et il est toujours possible de trouver une solution pour traiter une patiente, même lorsqu'elle est enceinte. La difficulté de trouver des informations adaptées à la pratique quotidienne est certainement en cause. En effet, la question des risques d'un médicament en cours de grossesse peut se poser dans différentes situations (exposition d'une grossesse non connue, femme enceinte requérant un traitement, désir de grossesse lors d'un traitement chronique) qui ne sont pas souvent envisagées dans les documents où l'on peut chercher des informations.

En pratique, l'importance et les conséquences du risque de malformations sous paroxétine imposent de bien peser l'intérêt du traitement : réalité du diagnostic, bénéfices possibles, effets indésirables, etc.

C'est pourquoi nous allons tenter de réaliser trois fiches conseil, pratiques et pragmatiques, qui seront destinées pour l'une au pharmacien d'officine, pour l'autre au médecin et la dernière aux patientes. Ainsi, pour chacune de ces trois fiches, les trois cas de figure seront envisagés :

- Femme qui développe une dépression en cours de grossesse.
- Femme dépressive qui désire un enfant.
- Femme dépressive qui a débuté une grossesse sous traitement par ISRS.

3.1. LES ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES

3.1.1. LES PSYCHOTHÉRAPIES

Chez les patientes souffrant d'une dépression légère à modérée, deux types de psychothérapies existent et peuvent, associées au soutien du partenaire et réalisées dans un environnement socio-économique sain, représenter en premier lieu des approches privilégiées très bénéfiques pour leur état^[188]. La psychothérapie interpersonnelle, qui se concentre sur l'amélioration des interactions sociales et aide à faire face aux événements de la vie, met l'accent sur l'évolution du rôle des parents et l'amélioration de la relation de couple. Elle peut aider à résoudre les conflits entre conjoints, qui sont courants chez les nouveaux parents. Par ailleurs, il existe la thérapie cognitive comportementale, qui vise à améliorer les relations avec les autres et les rapports avec le monde, aide à remplacer les pensées négatives en adoptant un comportement positif basé sur la réalité et qui développe la capacité d'adaptation. Les résultats de ces psychothérapies sont bien réels, puisque les patientes ayant reçu une thérapie interpersonnelle durant leur grossesse ont vu une amélioration sensible de leur moral et ce au bout de 16 semaines de séances^[189]. Cependant, dans le cas de dépression d'intensité sévère, les psychothérapies ne peuvent se substituer au traitement médicamenteux. Elles ne peuvent que s'ajouter à un traitement antidépresseur déjà mis en place et constitue un traitement complémentaire pertinent.

3.1.2. LA LUMINOTHÉRAPIE

Une autre alternative au traitement pharmacologique existe : la lumineothérapie qui est une forme de photothérapie (ou UV thérapie) qui consiste à s'exposer quotidiennement, à heure fixe le matin pendant 30 à 60 minutes, à une lumière blanche de forte intensité : 10000 lux. Plusieurs études confirment l'efficacité de la lumineothérapie dans le traitement de la dépression anténatale d'intensité légère à modérée^[75, 164]. Son utilisation est essentiellement recommandée pour le traitement de personnes qui présentent une dépression saisonnière ou bien chez les femmes qui ne veulent pas utiliser d'antidépresseurs durant leur grossesse. Elle

s'est avérée aussi efficace que les antidépresseurs pour le traitement de la dépression saisonnière, mais aussi en cas de dépression non saisonnière^[68, 120]. Son mécanisme d'action reste mal connu, mais semble impliquer les neurotransmetteurs sérotoninergiques^[31]. Cette thérapie est particulièrement intéressante chez les femmes enceintes et allaitantes, chez qui des études randomisées en double aveugle ont constaté son efficacité.

3.1.3. LA THÉRAPIE ÉLECTRO-CONVULSIVE

Enfin il existe comme alternative pouvant être envisagée en seconde intention, dans le cas d'une patiente présentant une dépression sévère, la thérapie électro-convulsive (ECT) qui a montré son efficacité et sa relative sécurité d'emploi durant la grossesse dans un certain nombre d'études^[34, 140, 170]. Avant le traitement, la patiente se voit administrer un anesthésique général et un relaxant musculaire (curare). Des électrodes lui sont ensuite fixées sur son cuir chevelu puis un courant électrique est émis et induit alors une brève convulsion, laquelle libère des neurotransmetteurs dans le cerveau. Cependant, du fait de la possibilité d'effets secondaires sérieux tels que la perte de mémoire ou des confusions que peut provoquer l'ECT^[86], ce traitement est strictement réservé aux femmes sévèrement déprimées, ou qui présentent des pensées suicidaires ou bien qui ne répondent pas au traitement médicamenteux^[16]. Pour cette population de femmes enceintes répondant à ces critères et conduit sous surveillance anesthésique, ce traitement est envisageable.

3.1.4. LES ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES OTC

Dans le cas d'une pathologie psychiatrique dépressive non sévère ou de traitement d'appoint, il paraît intéressant que le pharmacien d'officine, de part sa formation en biochimie ainsi qu'en nutrition, puisse conseiller les médecins et les patientes sur d'éventuelles alternatives "over the counter" (OTC) comme première approche thérapeutique. Ces adjuvants thérapeutiques peuvent également être proposés chez ces femmes enceintes lors d'épisode dépressif sévère en association avec leur traitement antidépresseur médicamenteux.

Afin d'approfondir cette alternative, une étude a été publiée sur des recherches effectuées entre 1966 et 2004 portant sur les traitements non conventionnels de la dépression féminine, en prenant tout particulièrement en compte l'innocuité pendant la grossesse et l'allaitement^[82]. Nous allons donc détailler ci-dessous chacune des alternatives étudiées lors de cette recherche. Il faut avoir à l'esprit qu'elle n'est pas exhaustive, dans la mesure où les auteurs se sont limités aux traitements pour lesquels il existait des études fiables (randomisées en double aveugle), évaluant l'impact de ces thérapies.

3.1.4.1. LES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS DE TYPE OMÉGA 3

Les oméga 3 sont retrouvés dans les poissons gras vivant en eau froide (saumon, truite, hareng...), dans les huiles de lin, de colza, de noix et dans certains légumes verts (mâche, chou, laitue...). Les plus connus sont l'acide eicosapentaénoïque (EPA C20:5), l'acide docosahexaénoïque (DHA C22:6) et l'acide linoléique (ALA C18:3). On estime actuellement que leur impact sur la dépression se ferait par le biais de l'augmentation de l'inhibition de l'activité sérotoninergique de la protéine kinase C^[141], et par leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur^[118]. D'autre part, Hibbeln a constaté une relation inversement proportionnelle entre la quantité de poisson consommée par la femme et le risque de dépression post-natale, lors de grandes études transversales^[103, 104]. Trois études randomisées en double aveugle ont fait état d'une efficacité de ces acides gras en traitement d'appoint de la dépression sévère résistante à un traitement classique, à la dose quotidienne comprise entre 1 et 3 g (réduction significative de 50 % (P = 0,02) du score de l'échelle de la dépression d'Hamilton (HDRS))^[151, 167, 192].

D'autres études donnent des résultats moins nets. Il semble que l'impact de ces acides gras pourrait être fonction des acides gras donnés, de leur dosage, de leur durée d'utilisation... Aucun effet secondaire n'a été rapporté suite à leur utilisation pendant la grossesse^[191].

3.1.4.2. LE MILLEPERTUIS : *Hypericum perforatum* (HERBE DE LA ST. JEAN)

L'impact du Millepertuis semble être lié à son effet inhibiteur de la recapture d'un certain nombre de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, noradrénaline, GABA, et L-glutamate...)^[46]. Traditionnellement les auteurs pensaient que la molécule active du Millepertuis était l'hypericine, mais il semblerait qu'il s'agisse plutôt de l'hyperforine qui, à la fois, inhibe la recapture de la sérotonine et a un effet inducteur enzymatique. Des études ont constaté, qu'à la dose de 900 mg par jour, il était plus efficace qu'un placebo pour le traitement d'une dépression légère ou d'intensité moyenne, et qu'il était au moins aussi efficace qu'un antidépresseur courant, tout en induisant moins d'effets indésirables^[83, 113, 127, 129, 168, 180]. Utilisé en monothérapie, le Millepertuis présenterait un profil d'innocuité encourageant, ce qui explique que cette plante soit devenue très populaire, en particulier en Europe, bien que d'autres études s'opposent à cette idée lorsqu'elle administrée avec d'autres molécules^[30, 36, 97, 108, 168, 183, 197].

Ces données controversées peuvent s'expliquer par un certain nombre de biais, telles que la taille des échantillons, la fiabilité, la stabilité, et la comparabilité en termes de composition des différentes préparations de Millepertuis disponibles. De plus, la plus récente des méta-analyses a noté une tendance à la diminution dans le temps d'effets positifs de cette plante^[201].

Bien que l'herbe de la St Jean soit généralement bien tolérée dans les essais cliniques, elle est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses, de part ses propriétés inductrices enzymatiques au niveau du cytochrome P450 (principalement l'isoenzyme CYP3A4)^[163] et inhibitrices enzymatiques au niveau du cytochrome P450 (principalement les isoenzymes CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 et de façon moindre les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19)^[161]. Une surveillance particulière (par exemple un dosage pharmacologique des taux sériques) doit être effectuée si un des médicaments suivant fait partie de l'ordonnance de la patiente : ciclosporine, inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), contraceptifs oraux, digoxine, warfarine, et théophylline^[101, 136, 176]. De plus, le Millepertuis est à l'origine d'interactions pharmacodynamiques avec les médicaments agissant sur le système sérotoninergique. Lorsqu'il est combiné à la buspirone^[60], la venlafaxine^[172] ou à des ISRS comme la paroxétine, la sertraline ou la fluoxétine^[28, 124, 187], il peut entraîner un syndrome sérotoninergique chez ces patients^[110].

Toutefois, son innocuité en termes d'utilisation durant la grossesse n'a pas encore été établie à ce jour. Il convient à ce sujet d'insister auprès de ces patientes qu'un médicament phytothérapeutique n'est pas anodin. C'est pourquoi il paraît préférable de l'éviter pendant la grossesse.

3.1.4.3. LA S-ADÉNOSINE-MÉTHIONINE

La S-adénosine-méthionine (SAM), naturellement présent dans notre organisme, est synthétisée à partir de la méthionine et de l'adénosine tri-phosphate (ATP) par la méthionine adényl transférase et est impliquée de manière centrale dans les réactions de transfert de groupement méthyle : son taux est particulièrement important dans le foie et le cerveau. Elle est utilisée pour la synthèse de diverses molécules, telles que les phospholipides et les catécholamines, en particulier la dopamine et la sérotonine^[142]. Il a été constaté que les personnes souffrant de dépression sévère ont un taux plus bas de SAM dans le liquide cébrospinal que les personnes du groupe témoin^[43], et qu'une supplémentation en SAM augmente ce taux^[49]. Les études, provenant d'une méta-analyse^[44] et portant sur la SAM, font état d'une efficacité significative dans le traitement de la dépression sévère, supérieure à celle du placebo et comparable à celle des antidépresseurs, à la dose de 200 mg par jour pendant 2 à 7 jours puis de 400 mg par jour en cas de besoin. Cette activité est similaire à celle des tricycliques et est pourvue d'une bonne tolérance^[62].

Il n'existe aucune donnée sur son utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement. Ce produit étant endogène, cela rend peut probable un possible effet tératogène, mais la question de la dose-dépendance n'ayant pas été étudiée, son utilisation chez la femme enceinte est à dissuader.

3.1.4.4. LES FOLATES

Une supplémentation en folates de 0,4 à 1 mg par jour est recommandée avant et pendant la grossesse pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural chez le



fœtus^[138]. Suite à cette innocuité chez la femme enceinte, des études ont été menées et ont mis en évidence leur efficacité sur la dépression. Ils interviennent en effet sur un métabolite, l'homocystéine, qui est convertie ensuite en SAM^[42]. L'étude de Coppen et al a constaté une baisse plus importante de la dépression chez les femmes traitées par fluoxétine (20 mg) et supplémentées en folates (500 µg) (score de 6,8 au *Hamilton Rating Scale*) comparé à celles recevant un placebo en plus de leur traitement par fluoxétine (20 mg) (score de 11,7)^[58]. D'autre part, ce produit est très bien toléré, ce qui permet de le conseiller très facilement en officine.

3.1.4.5. LE 5-HYDROXYTRYPTOPHANE

Le 5-hydroxytryptophane est un métabolite du L-tryptophane, trouvé dans l'alimentation : les produits laitiers, les œufs, la volaille, la viande rouge et les noix. Il est ensuite converti en sérotonine. Il n'existe que 2 études de bonne qualité à son sujet, qui concluent toutes les deux qu'il est plus efficace qu'un placebo pour le traitement des dépressions^[182], et ce à la dose quotidienne comprise entre 150 et 450 mg^[13]. Il n'existe cependant aucune donnée sur son utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement. Il est donc préférable de réserver ce complément alimentaire au traitement des dépressions légères chez les femmes en dehors de leur période de grossesse.

3.1.4.6. L'EXERCICE PHYSIQUE

L'exercice physique a la réputation d'abaisser le risque de dépression. Toutefois, les études sur le sujet ne permettent pas de donner une conclusion fiable, probablement en raison de problèmes méthodologiques^[45]. Les auteurs d'une méta-analyse récente^[125] notent que l'impact sur le risque de dépression pourrait se faire par le biais de facteurs physiologiques (sécrétion d'endorphines, impact sur l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénergique...)^[147] ou psychosociaux. L'étude randomisée de Blumenthal et al a permis de constater que

l'amélioration de la dépression grave était plus rapide chez les patientes qui associaient exercice physique et antidépresseur^[39].

Le pharmacien d'officine ne peut que recommander la pratique régulière de séances d'exercices physiques non violents ni traumatisants, telles que la marche à pied ou la natation, à raison de 30 minutes par jour, en particulier chez les femmes enceintes et allaitantes devant les nombreux avantages qu'il prodigue sur le plan de la santé.

3.1.4.7. L'ACUPUNCTURE

Il n'existe qu'une seule étude randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité de l'acupuncture, médecine traditionnelle chinoise, dans le traitement de la dépression. Elle a permis de mettre en évidence qu'elle possédait moins d'effets indésirables qu'un traitement classique^[21]. Toutefois, son utilisation pendant la grossesse doit être très prudente, pour éviter une stimulation anormale de l'utérus^[9].

En conclusion, les données actuelles permettent de penser que ces traitements non conventionnels de la dépression peuvent constituer un traitement d'appoint de par le fait qu'ils sont très bien tolérés chez les patientes dépressives. Cependant, d'autres études sur ce type de traitement sont nécessaires afin que l'on puisse comparer leur efficacité avec les mêmes critères que ceux employés pour la classe des ISRS. Il convient de préciser aux patientes que la plupart de ces alternatives ne sont pas remboursées par l'assurance maladie. Chez la femme enceinte ou allaitante, les acides gras oméga 3, les folates, et l'exercice physique sont tout particulièrement recommandés, mais lors d'un traitement d'un épisode dépressif caractérisé sévère, ils ne peuvent en aucun cas se substituer à l'indication des médicaments antidépresseurs.

3.2. LES FICHES CONSEIL

Conseils généraux

- Dans tous les cas, envisager l'intérêt d'une psychothérapie seule (dépression légère) ou en complément de votre antidépresseur (dépression sévère)
- Consulter impérativement votre médecin traitant, votre obstétricien ou votre psychiatre avant de modifier la posologie ou de cesser de prendre votre antidépresseur.
- Dans tous les cas, ne pas arrêter brutalement votre antidépresseur car cela expose à un risque de syndrome de sevrage.
- Aborder avec votre médecin les avantages et les risques pour le fœtus associés à la prise d'ISRS.
- Ne pas vous inquiéter, les données concernant les ISRS sont rassurantes.
- De nombreuses études soulignent les avantages de traiter la dépression pendant la grossesse comme étant supérieurs aux conséquences d'une dépression non traitée.

Fiche conseil aux femmes enceintes

En pratique :

Femme traitée par ISRS qui désire débuter une grossesse

⇒ Si l'arrêt de votre traitement par ISRS vous paraît envisageable après discussion avec votre médecin, essayez de **réduire progressivement les doses** jusqu'à l'arrêt de votre ISRS avant de programmer une grossesse, votre embryon ne sera pas exposé au-delà de :

- 5 à 7 jours pour la paroxétine/fluvoxamine/sertraline/citalopram (t ½ de 24 à 33 heures)
- 5 à 6 semaines pour la fluoxétine (t ½ fluoxétine = 4 à 6 jours et t ½ norfluoxétine = 7 à 13 jours)

⇒ Si votre traitement actuel est la paroxétine, consultez votre médecin traitant afin d'envisager avec lui de la permuter avec un autre ISRS si possible.

Femme traitée par ISRS qui débute une grossesse non programmée

⇒ **Pour vous** : les effets bénéfiques de la poursuite de votre traitement :

- Absence de symptômes de dépression, pas de troubles du sommeil et de l'appétit.
- Pas de pensées pessimistes sur votre rôle de future mère, pas d'abus de substances addictives.
- Pas d'idées noires, ni d'idées suicidaires.
- Cela vous prépare à accueillir votre bébé et réduit le risque de dépression du post-partum.

⇒ **Pour votre fœtus et futur bébé** : les effets bénéfiques de la poursuite de votre traitement :

- Meilleurs suivi gynécologique.
- Plus bonne probabilité de bonne croissance, de poids normal de naissance.
- Naissance à terme.
- Moindre grande probabilité des troubles neuropsychiques par la suite.

⇒ **Bonne innocuité générale des ISRS en général.**

- Les risques de malformations cardiaques sous paroxétine sont très faibles, décelables à l'échographie, et ne nécessitant pas systématiquement une prise en charge chirurgicale.

Femme qui développe une dépression pendant sa grossesse

⇒ Après avoir consulté votre médecin et si votre état ne requiert pas de traitement médicamenteux, **envisagez avec lui des alternatives thérapeutiques** :

- Les traitements d'appoint et recommandations d'hygiène de vie.
- La psychothérapie, la luminothérapie.

⇒ **Si votre dépression se manifeste au cours du 1er trimestre** :

- Ne pas vous inquiéter quant au risque malformatif des ISRS.

⇒ Leur utilisation est bien connue chez la femme enceinte. En effet, les données actuelles chez les femmes exposées au 1er trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.

- Éviter autant que possible de prendre de la paroxétine au cours de ce trimestre.

⇒ Car quelques études récentes retrouvent une légère augmentation spécifique des malformations cardiaques. Ces résultats sont controversés.

⇒ **Si votre dépression se manifeste au cours du 3ème trimestre** :

- Les données concernant le développement neuro-psychologique de votre fœtus sont rassurantes.

Femme qui a été traitée par ISRS au cours de sa grossesse et qui se pose des questions a posteriori sur l'état de son enfant

⇒ Les risques malformatifs sont très rares et la plupart d'entre eux décelables à l'échographie.

⇒ Les altérations du développement neuropsychologique sont très peu fréquentes.

⇒ Surveillez l'apparition des signes d'un **syndrome de sevrage** chez votre nouveau-né, principalement dans la première semaine de vie : approximativement 75 % d'entre eux se résolvent spontanément en 5 jours.

Fiche conseil aux médecins

Comment dépister la dépression ?

- Poser 2 questions ouvertes à votre patiente :

⇒ Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous sentie moins en forme, déprimée ou démunie ?

⇒ Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous éprouvé moins d'intérêt, de plaisir à pratiquer vos activités quotidiennes ?

Dans tous les cas :

- **Ne pas arrêter brutalement le traitement** : risque de **syndrome de sevrage** et/ou de **rechute** de la dépression très important (x 2,6).
- Rassurer la patiente quant au risque malformatif des ISRS.
- S'assurer que la patiente **a bien compris l'enjeu du traitement** et qu'elle est en accord avec ce dernier.
- **Réévaluation à chaque visite** : de l'état psychologique de la patiente, de son observance médicamenteuse, des effets bénéfiques ou indésirables potentiels.
- En cas de difficultés, s'aider des compétences de gynéco-obstétriciens, pédiatres en maternité, CRPV.

Conseil généraux :

- Tenir compte du **contexte spécifique** de votre patiente : médical (antécédents personnels, familiaux et génétiques), habitudes (alcool, tabac) et gynéco-obstétrical.
- Tenir compte des **modifications pharmacocinétiques** dues à la grossesse : augmentation du volume de distribution, diminution des liaisons plasmatiques et ralentissement de l'absorption.
- Si une prescription médicamenteuse est nécessaire à votre patiente :
 - ⇒ **Préférer une monothérapie.**
 - ⇒ **Se limiter à la posologie minimale efficace.**
 - ⇒ **Prescrire l'un des médicaments les plus anciens dans une classe bien connue.**
 - ⇒ Choisir le traitement antidépresseur qui présente **le meilleur profil d'innocuité et le mieux évalué pendant la grossesse.**
- En conséquence :
 - ⇒ Si un ISRS est nécessaire :
 - ♦ **Préférer la fluoxétine** quel que soit le terme de la grossesse. La sertraline, le citalopram ou l'escitalopram peuvent également être prescrits.
 - ♦ **Éviter la paroxétine au 1er trimestre** : ne pas l'instaurer ou la remplacer par un autre ISRS. Si ce n'est pas possible ou trop tard, rassurer.
 - ♦ **Si la patiente envisage d'allaiter**, préférer la **sertraline** dont le passage dans le lait est négligeable.
 - ♦ Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, la survenue éventuelle de **troubles néonataux**, le plus souvent transitoires, peu sévères et de courte durée, sera prise en compte lors de l'examen clinique du nouveau-né : il s'agit principalement d'une hyperexcitabilité et de troubles du tonus. Ces signes traduisent soit une imprégnation du nouveau-né, soit un syndrome de sevrage. Ce dernier semble favorisé par un arrêt brutal du traitement maternel avant l'accouchement.
 - ⇒ Si un antidépresseur tricyclique est nécessaire : préférer l'**amitriptyline**.
 - ⇒ Si un IRSNA est nécessaire : préférer la **venlafaxine**.

Comment évaluer l'indication d'un traitement antidépresseur ?

- Est-ce que ma patiente peut se passer d'un traitement médicamenteux ?

⇒ **Oui** : épisode dépressif majeur d'intensité **légère**, prescription "de confort".

⇒ **Non** : épisode dépressif majeur d'intensité modérée à **sévère**.

- Est-ce que le risque de rechutes dépressives de votre patiente est important ?

⇒ **Oui** : antécédents de dépression, **arrêt brutal de son traitement** antidépresseur.

⇒ **Non** : **premier épisode dépressif** (sans antécédents).

- Est-ce que les alternatives thérapeutiques peuvent être envisagées dans son cas ?

⇒ Psychothérapie interpersonnelle

⇒ Thérapie cognitive comportementale

⇒ Luminothérapie : surtout en cas de dépression saisonnière

⇒ Alternatives OTC : Omega-3, Millepertuis, exercice physique...

En pratique :

En prévision d'une grossesse

⇒ Si votre patiente n'est pas traitée et qu'elle nécessite un antidépresseur :

- **Ne pas instaurer de traitement par paroxétine** mais choisir un autre ISRS.

⇒ Si votre patiente est traitée :

- Si elle peut se passer de son traitement : diminuer progressivement la posologie puis l'arrêter avant de programmer la grossesse et vérifier qu'elle soit bien stabilisée.
- Si elle ne peut pas se passer de paroxétine, compte tenu des résultats controversés concernant une légère augmentation spécifique des malformations cardiaques : programmer, dans la mesure du possible, **le remplacement de la paroxétine par un autre ISRS** avant le début de la grossesse et s'assurer du bon contrôle thérapeutique de la maladie.
- Si elle ne peut pas se passer d'un ISRS (autre que la paroxétine) : il n'est pas recommandé de remplacer ou d'arrêter cet ISRS.

Traiter une femme enceinte :

⇒ Recommander en **première intention une psychothérapie**.

⇒ Si elle est inefficace ou si il y a un risque immédiat, **ne pas hésiter à traiter** : envisager un traitement par ISRS (une dépression non traitée est plus préjudiciable pour la mère et le fœtus que le traitement).

- **Si la dépression se manifeste au cours du 1er trimestre : risque tératogène**

◆ Ne pas instaurer de traitement par paroxétine (risque de malformations congénitales et cardiovasculaires), préférer, dans la mesure du possible, un autre ISRS.

- **Si la dépression se manifeste au cours du 3ème trimestre : risque foetotoxique** : les ISRS peuvent être responsables d'un syndrome de sevrage chez l'enfant à la naissance ou de signes d'imprégnation du nouveau-né.

◆ Il est possible d'utiliser la paroxétine

◆ Si l'état maternel le permet : diminuer la dose pour limiter les phénomènes d'imprégnation et de sevrage chez l'enfant à la naissance.

◆ Si le traitement de la mère est privilégié : augmenter de 1,5 fois la posologie du traitement, suite aux modifications du volume de distribution afin de maintenir des concentrations efficaces chez votre patiente.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

⇒ Depuis combien de temps prend-elle un ISRS ?

- Moins de 6 mois : ne pas l'arrêter.
- Plus de 6 mois : - Si votre patiente peut se passer de traitement : diminuer progressivement la posologie pour éviter un syndrome de sevrage.

- Si votre patiente ne peut se passer de traitement : choisir la posologie minimale efficace quel que soit le terme de la grossesse et augmenter les doses en fin de grossesse.

⇒ Si la patiente est sous paroxétine :

- Ne pas arrêter brutalement la paroxétine.
- Rassurer la patiente quant au risque malformatif global de la paroxétine.
- Ne continuer à prescrire la paroxétine que si cela est absolument nécessaire.
- Envisager de remplacer la paroxétine par un autre ISRS ayant un meilleur profil d'innocuité.
- Possibilité de diagnostic anténatal orienté sur la sphère cardiaque (si exposition pendant la mise en place du cœur : J17 à J56 post-conception ou antécédent familial de cardiopathie...).

Interrogations rétrospectives de la patiente

⇒ Rassurer la patiente, les risques malformatifs et neurodéveloppementaux concernant les ISRS sont rares.

Rôles du pharmacien d'officine

♦ Que devez-vous détecter ?

- Les signes évocateurs d'une dépression : troubles de l'humeur, tristesse, fatigue, troubles de l'endormissement...
⇒ Comment ? : "Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous ressenti une humeur dépressive ou éprouvé moins d'intérêt, de plaisir à pratiquer vos activités quotidiennes ?"

- Les signes évocateurs de syndrome de sevrage chez les patientes traitées.

♦ Quelles questions devez-vous vous poser ?

- Peser le rapport bénéfice-risque de toute prescription, aussi bien pour la mère que pour le fœtus.
- La posologie est-elle conforme aux recommandations ?
- Y a-t-il un risque d'exposition fœtale aux médicaments ?
- Être vigilant quant au risque de rechute suite à l'arrêt du traitement.

♦ Rassurer la patiente sur la base des arguments suivants :

- Dans la population générale, environ 2 à 3 % des nouveau-nés présentent une malformation congénitale : le risque zéro n'existe pas.
- Très peu de médicaments sont tératogènes : moins de 1 % entraînent des malformations congénitales.
- Les ISRS ne sont pas associés à un risque accru de malformations congénitales.
- Seule la paroxétine expose à un risque de 2 % d'avoir un enfant avec une malformation cardiaque versus 1 % dans la population générale.
- Les bienfaits des antidépresseurs sont importants, tant pour la mère que pour le fœtus.

♦ Conseils à apporter à votre patiente :

- Mettre en garde contre l'automédication.
- Indiquer à votre patiente les médicaments qu'elle peut prendre.
- Insister sur l'importance de la psychothérapie qui permet une amélioration de la compliance et de l'observance de votre patiente pour son traitement.

♦ Orienter votre patiente vers un médecin :

- Avant toute modification de posologie.
- Avant d'interrompre un traitement médicamenteux.

Fiche conseil aux pharmaciens d'officine

Année 2008

03/11/08

En pratique :

Femme traitée par ISRS qui désire débuter une grossesse

- ⇒ Expliquer clairement à votre patiente de **ne pas arrêter son traitement brutalement** et sans confirmation médicale pour éviter tout syndrome de sevrage.
- ⇒ Proposer à votre patiente d'aller consulter son médecin pour décider avec lui s'il est possible de diminuer progressivement les doses en vue d'arrêter le traitement.
- ⇒ Si votre patiente peut se passer de médicaments et après accord du médecin, lui proposer des alternatives thérapeutiques.
- ⇒ Encourager votre patiente à continuer son traitement médicamenteux durant la grossesse si elle ne répond pas aux alternatives thérapeutiques (dépression sévère).

Femme traitée par ISRS qui débute une grossesse non programmée

- ⇒ Rassurer votre patiente : **la dépression non traitée est plus néfaste pour son bébé que le traitement lui-même.**
- ⇒ Encourager votre patiente d'aller consulter son médecin ou un psychiatre.
- ⇒ Expliquer clairement à votre patiente que la **prise régulière de son traitement conditionne son efficacité**, que la poursuite de son traitement est indispensable pour obtenir une stabilité psychique et qu'il ne faut surtout pas arrêter son traitement brutalement ce qu'il l'exposerait à un mal-être (symptômes de sevrage) dans les jours qui suivent et, à plus long terme, à une rechute.

Femme qui développe une dépression pendant sa grossesse

- ⇒ Encourager votre patiente à aller **consulter son médecin** afin qu'il évalue l'intensité de la dépression : de son diagnostic découlera le traitement à envisager :
 - Dépression légère à modérée : mesures hygiéniques (exercice en plein air, détente, prendre soin de soi), ou traitement d'appoint (oméga-3, folates...), ou psychothérapie.
 - Dépression sévère : traitement médicamenteux associé ou non à la psychothérapie.
- ⇒ Si un traitement par antidépresseur est nécessaire, expliquer à votre patiente que la prise régulière de son traitement conditionne son efficacité qui apparaît seulement après quelques semaines (2 à 3 semaines).

Femme qui a été traitée par ISRS au cours de sa grossesse et qui se pose des questions a posteriori sur l'état de son enfant

- ⇒ Rassurer votre patiente : quant à la survenue de malformations congénitales.
- ⇒ Expliquer à votre patiente que les antidépresseurs permettent de soulager les symptômes de la dépression pour l'aider à retrouver son dynamisme.
- ⇒ Dire à votre patiente que le médicament occupe une place importante dans sa démarche de soins ; cela doit conduire à **diminuer progressivement les symptômes** liés à la maladie et l'aider à renforcer ses relations (avec son bébé et son entourage) et ses activités.

THÈSE SOUTENUE PAR : Mr Clément AUGU

TITRE : IMPACT DES DERNIÈRES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR L'UTILISATION DES ISRS
PENDANT LA GROSSESSE.

CONCLUSION

Aujourd'hui en France, environ 10 % des femmes enceintes sont victimes d'épisodes dépressifs caractérisés, soit 80000 femmes par an. Or, un certain nombre d'études ont montré que la dépression non traitée durant la grossesse majore les risques tant pour le fœtus qui peut subir des complications obstétricales incluant le risque d'accouchement prématuré, de pré-éclampsie et d'hypotrophie fœtale, que pour la mère qui peut être amenée à avoir des comportements maternels dangereux pouvant donner lieu à une mauvaise observance des soins prénataux, une mauvaise alimentation, une dépendance à des substances toxiques, jusqu'au passage à l'acte suicidaire. De plus, la dépression non traitée multiplie par six le risque de dépression du post-partum.

Partant de ce constat, l'identification et le diagnostic de la dépression chez la femme enceinte deviennent primordiaux, permettant ainsi la mise en place d'un traitement adapté le plus précocement possible. Cependant, durant ces dernières années, un nombre important d'études contradictoires ont été régulièrement publiées concernant l'innocuité des ISRS, et plus particulièrement de la paroxétine, lors de leur utilisation durant la grossesse. En effet, des données ont été publiées en 2005 par GSK concernant l'exposition à la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse : elles mettent en évidence une augmentation du risque de complications cardiovasculaires. Cela explique que les femmes enceintes atteintes de dépression anténatale se trouvent confrontées à un dilemme quant à la prise éventuelle d'un traitement médicamenteux : la dépression non traitée aussi bien que le traitement par psychotrope peuvent être délétères pour le fœtus. Malheureusement, il n'existe pas d'option sans risque.

Ce travail tente de rassembler les dernières études épidémiologiques afin de cerner les connaissances actuelles des effets indésirables et des risques encourus par le fœtus concernant l'exposition *in utero* aux ISRS. Le but de ce manuscrit étant d'apporter aux professionnels de santé le maximum d'indications et de renseignements leur permettant ainsi d'apprécier au mieux le rapport bénéfice/risque de ce type de traitement médicamenteux pour une patiente donnée. A travers la synthèse de ces études nous avons réalisé trois fiches-conseil afin de préciser les recommandations à suivre : pour les femmes enceintes au cours de leur grossesse, pour les médecins (généralistes, psychiatres et obstétriciens) qui les suivent afin de les aider à choisir le traitement le plus adapté et enfin, pour les pharmaciens qui délivrent les antidépresseurs à ces femmes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

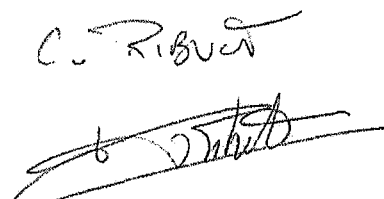
Grenoble, le 15/10/08

LE DOYEN



Professeur Renée GRILLOT

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Docteur Christophe RIBUOT



BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES :

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed, text review. *In:* American Psychiatric Association ed., Washington, USA, 2000: 349.
2. BLONDEL B., SUPERNANT K., DU MAZAUBRUN C., BRÉART G. Enquête nationale périnatale 2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. Paris, 2005: 1-51.
3. CLARK E.B., NAKAZAWA M., TAKAO A. Etiology and morphogenesis of congenital heart disease: twenty years of progress in genetics and developmental biology. Armonk, USA, 2000: 389.
4. EINARSON A., PISTELLI A., DE SANTIS M., MALM H., PAULUS W.E., PANCHAUD A., et al. Paroxetine use in pregnancy: is there an association with congenital cardiovascular defects? *In:* Proceedings of the Teratology Society meeting [abstract]. Pittsburgh, USA, Juin 2007: 358.
5. LE MONITUER DES PHARMACIES. Antidépresseurs : 13 cas pratiques. *In:* Cahier de formation II du N° 2641 du 16 Septembre 2006. 2006: 7.
6. MICK G. Sérotonine et processus douloureux. *In:* Douleur et analgésie, ISSN 1011-288X. Paris, France, 2006: 98-105.
7. MILLER L.J. Psychiatric disorders during pregnancy. *In:* Stotland NL, Stewart DE, éditeurs, Psychological aspects of women's health care: the interface between psychiatry and obstetrics and gynecology; 2e éd. Washington, USA, 2001: 51-66.
8. MOORE K.L., PERSAUD T.V.N. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6th ed. Philadelphia: W.B, 1998: 548.
9. MOTL J.M. Acupuncture. *In:* Shannon S, ed, Handbook of complementary and alternative therapies in mental health. San Francisco, USA, 2002: 431-452.
10. MURRAY C.J.L., LOPEZ A.D. Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2020. *In:* Murray CJL, Lopez AD, éditeurs, The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston, USA, 1996: 325-95.
11. RACAMIER P.C. La Maternalité psychotique. *In:* De psychanalyse en psychiatrie, études psychopathologiques. Payot et Rivages ed., Paris, 1979-1998: 193-242.

12. ROBINSON G.E., STEWART D.E. Postpartum disorders. *In: Stotland NL, Stewart DE, Psychological aspects of women's health care: the interface between psychiatry and obstetrics and gynecology, 2e ed. American Psychiatric Press ed., Washington, USA, 2001: 117-40.*
13. SETTLE J.E. Nutritional supplements. *In: Shannon S, ed, Handbook of complementary and alternative therapies in mental health. San Francisco, USA, 2002: 115-131.*
14. STEINER M., YONKERS K.A. Depression in Women. *In: Martin Dunitz ed., London, UK, 1998.*
15. STEWART D.E., GUCCIARDI E., GRACE S.L. Depression. *In: DesMeules M, Stewart DE, éditeurs, Women's health surveillance report: a multidimensional look at the health of Canadian women. Ottawa, USA, 2003: 39-40.*
16. WEINER R.D., COFFEY C.E., FOCHTMANN L., GREENBERG R., ISENBERG K.E., MOENCH L., et al. The practice of ECT: recommendations for treatment, training and privileging. 2nd éd. Washington, USA, 2001.
17. WEINER R.D., COFFEY C.E., FOCHTMANN L., GREENBERG R., ISENBERG K.E., MOENCH L., et al. The practice of ECT: recommendations for treatment, training and privileging; 2e éd. Washington, USA, 2001.
18. WICHMAN C.L., MOORE K.M., LANG T.R., HEISE R.H., WATSON W.J., MOI. Prevalence of serotonin specific reuptake inhibitor (SSRI) use in pregnant women. *In: Abstract NR41 presented May 21 at the Proceedings of the American Psychiatric Association meeting. San Deigo, USA, Mai 2007.*

ARTICLES :

19. ADDIS A., KOREN G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med.* 2000 Jan, **30**(1): 89-94.
20. ALDER J., FINK N., BITZER J., HOSLI I., HOLZGREVE W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Mar, **20**(3): 189-209.
21. ALLEN J., SCHNYER R., HITT S. The efficacy of acupuncture in the treatment of major depressive disorder in women. *Psychol Sci.* 1998, **9**: 397-401.
22. ALTSHULER L.L., BURT V.K., MCMULLEN M., HENDRICK V. Breastfeeding and sertraline: a 24-hour analysis. *J Clin Psychiatry.* 1995 Jun, **56**(6): 243-5.
23. ALTSHULER L.L., HENDRICK V., COHEN L.S. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry.* 1998, **59 Suppl 2**: 29-33.
24. ALWAN S., REEFHUIS J., RASMUSSEN S.A., OLNEY R.S., FRIEDMAN J.M. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007 Jun 28, **356**(26): 2684-92.

25. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr, **157**(4 Suppl): 1-45.
26. ARROLL B., GOODYEAR-SMITH F., KERSE N., FISHMAN T., GUNN J. Effect of the addition of a "help" question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validity study. *BMJ*. 2005 Oct 15, **331**(7521): 884.
27. BAR-OZ B., EINARSON T., EINARSON A., BOSKOVIC R., O'BRIEN L., MALM H., et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther*. 2007 May, **29**(5): 918-26.
28. BARBENEL D.M., YUSUFI B., O'SHEA D., BENCH C.J. Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline. *J Psychopharmacol*. 2000 Mar, **14**(1): 84-6.
29. BECK A.T., WARD C.H., MENDELSON M., MOCK J., ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun, **4**: 561-71.
30. BEHNKE K., JENSEN G.S., GRAUBAUM H.J., GRUENWALD J. Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. *Adv Ther*. 2002 Jan-Feb, **19**(1): 43-52.
31. BENEDETTI F., COLOMBO C., SERRETTI A., LORENZI C., PONTIGGIA A., BARBINI B., et al. Antidepressant effects of light therapy combined with sleep deprivation are influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Biol Psychiatry*. 2003 Oct 1, **54**(7): 687-92.
32. BENNETT H.A., EINARSON A., TADDIO A., KOREN G., EINARSON T.R. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr, **103**(4): 698-709.
33. BERARD A., RAMOS E., REY E., BLAIS L., ST-ANDRE M., ORAICHI D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007 Feb, **80**(1): 18-27.
34. BHATIA S.C., BALDWIN S.A., BHATIA S.K. Electroconvulsive therapy during the third trimester of pregnancy. *J ECT*. 1999 Dec, **15**(4): 270-4.
35. BILSZTA J.L., TANG M., MEYER D., MILGROM J., ERICKSEN J., BUIST A.E. Single motherhood versus poor partner relationship: outcomes for antenatal mental health. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008 Jan, **42**(1): 56-65.
36. BJERKENSTEDT L., EDMAN G.V., ALKEN R.G., MANNEL M. Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Feb, **255**(1): 40-7.
37. BLEDSOE S.E., GROTE N.K. Treating depression during pregnancy and in the postpartum: a preliminary meta-analysis. *Res Soc Work Pract*. 2006, **16**: 109-20.

38. BLIER P., DE MONTIGNY C., CHAPUT Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1987 Dec, **7**(6 Suppl): 24S-35S.
39. BLUMENTHAL J.A., BABYAK M.A., MOORE K.A., CRAIGHEAD W.E., HERMAN S., KHATRI P., et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med.* 1999 Oct 25, **159**(19): 2349-56.
40. BOLTON H.L., HUGHES P.M., TURTON P., SEDGWICK P. Incidence and demographic correlates of depressive symptoms during pregnancy in an inner London population. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1998 Dec, **19**(4): 202-9.
41. BONARI L., PINTO N., AHN E., EINARSON A., STEINER M., KOREN G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004 Nov, **49**(11): 726-35.
42. BOTEZ M.I., YOUNG S.N., BACHEVALIER J., GAUTHIER S. Folate deficiency and decreased brain 5-hydroxytryptamine synthesis in man and rat. *Nature.* 1979 Mar 8, **278**(5700): 182-3.
43. BOTTIGLIERI T., GODFREY P., FLYNN T., CARNEY M.W., TOONE B.K., REYNOLDS E.H. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990 Dec, **53**(12): 1096-8.
44. BRESSA G.M. S-adenosyl-l-methionine (S-AMe) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1994, **154**: 7-14.
45. BROSSE A.L., SHEETS E.S., LETT H.S., BLUMENTHAL J.A. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports Med.* 2002, **32**(12): 741-60.
46. BUTTERWECK V. Mechanism of action of St John's wort in depression : what is known? *CNS Drugs.* 2003, **17**(8): 539-62.
47. CAMPAGNE D.M. The obstetrician and depression during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Oct 15, **116**(2): 125-30.
48. CAPUTO V.G., BORDIN I.A. [Mental health problems among pregnant and non-pregnant youth]. *Rev Saude Publica.* 2007 Aug, **41**(4): 573-81.
49. CARNEY M.W., EDEH J., BOTTIGLIERI T., REYNOLDS E.M., TOONE B.K. Affective illness and S-adenosyl methionine: a preliminary report. *Clin Neuropharmacol.* 1986, **9**(4): 379-85.
50. CASPER R.C., FLEISHER B.E., LEE-ANCAJAS J.C., GILLES A., GAYLOR E., DEBATTISTA A., et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr.* 2003 Apr, **142**(4): 402-8.
51. CHAMBERS C., DICK L., FELIX R., JOHNSON K., JONES K. Pregnancy outcome in women who use sertraline. *Teratology.* 1999, **59**: 376.

52. CHAMBERS C.D., HERNANDEZ-DIAZ S., VAN MARTER L.J., WERLER M.M., LOUIK C., JONES K.L., et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9, **354**(6): 579-87.
53. CHAMBERS C.D., JOHNSON K.A., DICK L.M., FELIX R.J., JONES K.L. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3, **335**(14): 1010-5.
54. COLE J.A., EPHROSS S.A., COSMATOS I.S., WALKER A.M. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Oct, **16**(10): 1075-85.
55. COMITÉ DE LA PÉDIATRIE PSYCHOSOCIALE, SOCIÉTÉ CANADIENNE DE PÉDIATRIE (SCP). La dépression de la mère et le développement de l'enfant. *Paediatrics & Child Health*. 2004, **9**(8): 589-98.
56. COMMITTEE ON DRUGS, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics*. 2000 Apr, **105**(4 Pt 1): 880-7.
57. COOPER W.O., WILLY M.E., PONT S.J., RAY W.A. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jun, **196**(6): 544 e1-5.
58. COPPEN A., BAILEY J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2000 Nov, **60**(2): 121-30.
59. COX J.L., HOLDEN J.M., SAGOVSKY R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987 Jun, **150**: 782-6.
60. DANNAWI M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's Wort. *J Psychopharmacol*. 2002 Dec, **16**(4): 401.
61. DE MONTIGNY C., PINEYO G., CHAPUT Y., MOCK J. Electrophysiological studies on the effects of long term reuptake inhibition on the function of 5HT neurons. *Clin Neuropharmacol*. 1992, **115**: A440-1.
62. DELLE CHIAIE R., PANCHERI P., SCAPICCHIO P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr*. 2002 Nov, **76**(5): 1172S-6S.
63. DEVINS G.M. Two questions were as good as more questions for detecting depression. *EBM*. 1998, **3**: 1-21 (comment on ref J Gen Intern Med 1997 ; 12: 439-52).
64. DIAV-CITRIN O., SHECHTMAN S., WEINBAUM D., MANN J.J. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter prospective, controlled study. *Reprod Toxicol*. 2005, **20**(3): 459.
65. DIAV-CITRIN O., SHECHTMAN S., WEINBAUM D., WAJNBERG R., AVGIL M., DI GIANANTONIO E., et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicenter, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Jul 11:

66. DIEGO M.A., JONES N.A., FIELD T., HERNANDEZ-REIF M., SCHANBERG S., KUHN C., et al. Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight. *Psychosom Med.* 2006 Sep-Oct, **68**(5): 747-53.
67. DIETZ P.M., WILLIAMS S.B., CALLAGHAN W.M., BACHMAN D.J., WHITLOCK E.P., HORNBROOK M.C. Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies ending in live births. *Am J Psychiatry.* 2007 Oct, **164**(10): 1515-20.
68. EASTMAN C.I., YOUNG M.A., FOGG L.F., LIU L., MEADEN P.M. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Oct, **55**(10): 883-9.
69. EBERHARD-GRAN M., ESKILD A., TAMBS K., OPJORDSMOEN S., SAMUELSEN S.O. Review of validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 2001 Oct, **104**(4): 243-9.
70. EDDAHIBI S., ADNOT S. [Serotonin and pulmonary arterial hypertension]. *Rev Mal Respir.* 2006 Apr, **23 Suppl 2**: 4S45-4S51.
71. EDWARDS J.G., INMAN W.H., WILTON L., PEARCE G.L. Prescription-event monitoring of 10,401 patients treated with fluvoxamine. *Br J Psychiatry.* 1994 Mar, **164**(3): 387-95.
72. EINARSON A., KOREN G. Prescribing antidepressants to pregnant women: what is a family physician to do? *Can Fam Physician.* 2007 Sep, **53**(9): 1412-4, 23-5.
73. EINARSON A., PISTELLI A., DESANTIS M., MALM H., PAULUS W.D., PANCHAUD A., et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2008 Jun, **165**(6): 749-52.
74. EINARSON T.R., EINARSON A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 Dec, **14**(12): 823-7.
75. EPPERSON C.N., TERMAN M., TERMAN J.S., HANUSA B.H., OREN D.A., PEINDL K.S., et al. Randomized clinical trial of bright light therapy for antepartum depression: preliminary findings. *J Clin Psychiatry.* 2004 Mar, **65**(3): 421-5.
76. ERICSON A., KALLEN B., WIHOLM B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Sep, **55**(7): 503-8.
77. EVANS J., HERON J., FRANCOMB H., OKE S., GOLDING J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ.* 2001 Aug 4, **323**(7307): 257-60.
78. FARBER E.W., HERBERT S.E., REVIERE S.L. Childhood abuse and suicidality in obstetrics patients in a hospital-based urban prenatal clinic. *Gen Hosp Psychiatry.* 1996 Jan, **18**(1): 56-60.
79. FEDERENKO I.S., WADHWA P.D. Women's mental health during pregnancy influences fetal and infant developmental and health outcomes. *CNS Spectr.* 2004 Mar, **9**(3): 198-206.

80. FLYNN H.A., BLOW F.C., MARCUS S.M. Rates and predictors of depression treatment among pregnant women in hospital-affiliated obstetrics practices. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006 Jul-Aug, **28**(4): 289-95.
81. FRANKS M.E., MACPHERSON G.R., FIGG W.D. Thalidomide. *Lancet*. 2004 May 29, **363**(9423): 1802-11.
82. FREEMAN M.P., HELGASON C., HILL R.A. Selected integrative medicine treatments for depression: considerations for women. *J Am Med Womens Assoc*. 2004 Summer, **59**(3): 216-24.
83. FRIEDE M., HENNEICKE VON ZEPELIN H.H., FREUDENSTEIN J. Differential therapy of mild to moderate depressive episodes (ICD-10 F 32.0; F 32.1) with St. John's wort. *Pharmacopsychiatry*. 2001 Jul, **34 Suppl 1**: S38-41.
84. GAVIN N.I., GAYNES B.N., LOHR K.N., MELTZER-BRODY S., GARTLEHNER G., SWINSON T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005 Nov, **106**(5 Pt 1): 1071-83.
85. GENTILE S. SSRIs in pregnancy and lactation: emphasis on neurodevelopmental outcome. *CNS Drugs*. 2005, **19**(7): 623-33.
86. GILOT B., GONZALEZ D., BOURNAZEAU J.A., BARRIERE A., VAN LIEFERINGHEN P. [Case report: electroconvulsive therapy during pregnancy]. *Encephale*. 1999 Nov-Dec, **25**(6): 590-4.
87. GOLDSTEIN D.J., CORBIN L.A., SUNDELL K.L. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol*. 1997 May, **89**(5 Pt 1): 713-8.
88. GOTLIB I.H., WHIFFEN V.E., MOUNT J.H., MILNE K., CORDY N.I. Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *J Consult Clin Psychol*. 1989 Apr, **57**(2): 269-74.
89. GOTLIB I.H., WHIFFEN V.E., WALLACE P.M., MOUNT J.H. Prospective investigation of postpartum depression: factors involved in onset and recovery. *J Abnorm Psychol*. 1991 May, **100**(2): 122-32.
90. GROTE N.K., BLEDSOE S.E., SWARTZ H.A. Feasibility of providing culturally relevant, brief interpersonal psychotherapy for antenatal depression in an obstetrics clinic: a pilot study. *Res Soc Work Pract*. 2004, **14**: 397-407.
91. GUNASEKARA N.S., NOBLE S., BENFIELD P. Paroxetine. An update of its pharmacology and therapeutic use in depression and a review of its use in other disorders. *Drugs*. 1998 Jan, **55**(1): 85-120.
92. HADDAD P.M., PAL B.R., CLARKE P., WIECK A., SRIDHIRAN S. Neonatal symptoms following maternal paroxetine treatment: serotonin toxicity or paroxetine discontinuation syndrome? *J Psychopharmacol*. 2005 Sep, **19**(5): 554-7.
93. HALBREICH U. The association between pregnancy processes, preterm delivery, low birth weight, and postpartum depressions--the need for interdisciplinary integration. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Oct, **193**(4): 1312-22.

94. HALBREICH U. Prevalence of mood symptoms and depressions during pregnancy: implications for clinical practice and research. *CNS Spectr.* 2004 Mar, **9**(3): 177-84.
95. HALLBERG P., SJOBLOM V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol.* 2005 Feb, **25**(1): 59-73.
96. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb, **23**: 56-62.
97. HARRER G., SCHMIDT U., KUHN U., BILLER A. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung.* 1999 Apr, **49**(4): 289-96.
98. HEIKKINEN T., EKBLAD U., KERO P., EKBLAD S., LAINE K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Aug, **72**(2): 184-91.
99. HENDRICK V., SMITH L.M., SURI R., HWANG S., HAYNES D., ALTSHULER L. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Mar, **188**(3): 812-5.
100. HENDRICK V., STOWE Z.N., ALTSHULER L.L., HWANG S., LEE E., HAYNES D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry.* 2003 May, **160**(5): 993-6.
101. HENNESSY M., KELLEHER D., SPIERS J.P., BARRY M., KAVANAGH P., BACK D., et al. St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Jan, **53**(1): 75-82.
102. HENRY A.L., BEACH A.J., STOWE Z.N., NEWPORT D.J. The fetus and maternal depression: implications for antenatal treatment guidelines. *Clin Obstet Gynecol.* 2004 Sep, **47**(3): 535-46.
103. HIBBELN J.R. Fish consumption and major depression. *Lancet.* 1998 Apr 18, **351**(9110): 1213.
104. HIBBELN J.R. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord.* 2002 May, **69**(1-3): 15-29.
105. HOFFMAN J.I., KAPLAN S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jun 19, **39**(12): 1890-900.
106. HONEIN M.A., PAULOZZI L.J., CRAGAN J.D., CORREA A. Evaluation of selected characteristics of pregnancy drug registries. *Teratology.* 1999 Dec, **60**(6): 356-64.
107. HUGHES P.M., TURTON P., EVANS C.D. Stillbirth as risk factor for depression and anxiety in the subsequent pregnancy: cohort study. *BMJ.* 1999 Jun 26, **318**(7200): 1721-4.
108. HYPERICUM DEPRESSION TRIAL STUDY GROUP. Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Apr 10, **287**(14): 1807-14.

109. ISBISTER G.K., DAWSON A., WHYTE I.M., PRIOR F.H., CLANCY C., SMITH A.J. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Sep, **85**(2): F147-8.
110. IZZO A.A. Drug interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a review of the clinical evidence. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 Mar, **42**(3): 139-48.
111. JOSEFSSON A., BERG G., NORDIN C., SYDSJO G. Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Mar, **80**(3): 251-5.
112. JOUBERT A.F., SANCHEZ C., LARSEN F. Citalopram. *Hum Psychopharmacol.* 2000 Aug, **15**(6): 439-51.
113. KALB R., TRAUTMANN-SPONSEL R.D., KIESER M. Efficacy and tolerability of hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry.* 2001 May, **34**(3): 96-103.
114. KALLEN B., OLAUSSON P.O. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Mar 4:
115. KALLEN B., OTTERBLAD OLAUSSON P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol.* 2006 Apr, **21**(3): 221-2.
116. KALLEN B.A., OTTERBLAD OLAUSSON P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007 Apr, **79**(4): 301-8.
117. KESSLER R.C. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord.* 2003 Mar, **74**(1): 5-13.
118. KHALFOUN B., THIBAUT F., WATIER H., BARDOS P., LEBRANCHU Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Med Biol.* 1997, **400B**: 589-97.
119. KIM H.G., MANDELL M., CRANDALL C., KUSKOWSKI M.A., DIEPERINK B., BUCHBERGER R.L. Antenatal psychiatric illness and adequacy of prenatal care in an ethnically diverse inner-city obstetric population. *Arch Womens Ment Health.* 2006 Mar, **9**(2): 103-7.
120. KRIPKE D.F., MULLANEY D.J., KLAUBER M.R., RISCH S.C., GILLIN J.C. Controlled trial of bright light for nonseasonal major depressive disorders. *Biol Psychiatry.* 1992 Jan 15, **31**(2): 119-34.
121. KULIN N.A., PASTUSZAK A., SAGE S.R., SCHICK-BOSCHETTO B., SPIVEY G., FELDKAMP M., et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA.* 1998 Feb 25, **279**(8): 609-10.

122. KUMAR R., ROBSON K.M. A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br J Psychiatry*. 1984 Jan, **144**: 35-47.
123. LACROIX I., DAMASE-MICHEL C., LAPEYRE-MESTRE M., MONTASTRUC J.L. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000 Nov 18, **356**(9243): 1735-6.
124. LANTZ M.S., BUCHALTER E., GIAMBANCO V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999 Spring, **12**(1): 7-10.
125. LAWLOR D.A., HOPKER S.W. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2001 Mar 31, **322**(7289): 763-7.
126. LE POUL E., LIMA L., LAPORTE A.M., EVEN C., DOUCET E., FATTACCINI C.M., et al. [Central serotonin receptors and chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the rat: comparative effects of fluoxetine and paroxetine]. *Encephale*. 1995 Mar-Apr, **21**(2): 123-32.
127. LECRUBIER Y., CLERC G., DIDI R., KIESER M. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2002 Aug, **159**(8): 1361-6.
128. LEE A.M., LAM S.K., SZE MUN LAU S.M., CHONG C.S., CHUI H.W., FONG D.Y. Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression. *Obstet Gynecol*. 2007 Nov, **110**(5): 1102-12.
129. LINDE K., RAMIREZ G., MULROW C.D., PAULS A., WEIDENHAMMER W., MELCHART D. St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 1996 Aug 3, **313**(7052): 253-8.
130. LLEWELLYN A.M., STOWE Z.N., NEMEROFF C.B. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry*. 1997, **58 Suppl 15**: 26-32.
131. LOUIK C., LIN A.E., WERLER M.M., HERNANDEZ-DIAZ S., MITCHELL A.A. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007 Jun 28, **356**(26): 2675-83.
132. MACIAG D., SIMPSON K.L., COPPINGER D., LU Y., WANG Y., LIN R.C., et al. Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jan, **31**(1): 47-57.
133. MALM H., KLAUKKA T., NEUVONEN P.J. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Dec, **106**(6): 1289-96.
134. MANN J.J. The medical management of depression. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27, **353**(17): 1819-34.
135. MARCUS S.M., FLYNN H.A., BLOW F.C., BARRY K.L. Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003 May, **12**(4): 373-80.

136. MARKOWITZ J.S., DONOVAN J.L., DEVANE C.L., TAYLOR R.M., RUAN Y., WANG J.S., et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA*. 2003 Sep 17, **290**(11): 1500-4.
137. MATTHEY S., HENSHAW C., ELLIOTT S., BARNETT B. Variability in use of cut-off scores and formats on the Edinburgh Postnatal Depression Scale: implications for clinical and research practice. *Arch Womens Ment Health*. 2006 Nov, **9**(6): 309-15.
138. MCDONALD S.D., FERGUSON S., TAM L., LOUGHEED J., WALKER M.C. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003 Feb, **25**(2): 115-21.
139. MCELHATTON P.R., GARBIS H.M., ELEFANT E., VIAL T., BELLEMIN B., MASTROIACOVO P., et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol*. 1996 Jul-Aug, **10**(4): 285-94.
140. MILLER L.J. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry*. 1994 May, **45**(5): 444-50.
141. MIRNIKJOO B., BROWN S.E., KIM H.F., MARANGELL L.B., SWEATT J.D., WEEBER E.J. Protein kinase inhibition by omega-3 fatty acids. *J Biol Chem*. 2001 Apr 6, **276**(14): 10888-96.
142. MISCHOULON D., FAVA M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. 2002 Nov, **76**(5): 1158S-61S.
143. MISRI S., REEBYE P., KENDRICK K., CARTER D., RYAN D., GRUNAU R.E., et al. Internalizing behaviors in 4-year-old children exposed in utero to psychotropic medications. *Am J Psychiatry*. 2006 Jun, **163**(6): 1026-32.
144. MITCHELL A.A. Systematic identification of drugs that cause birth defects--a new opportunity. *N Engl J Med*. 2003 Dec 25, **349**(26): 2556-9.
145. MITCHELL S.C., KORONES S.B., BERENDES H.W. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971 Mar, **43**(3): 323-32.
146. MONTASTRUC J., BAGHERI H., SENARD J. Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique: diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuse. *La lettre du pharmacologue*. 2000 Septembre, **14**(7): 164-9.
147. MORRISON J.L., RIGGS K.W., RURAK D.W. Fluoxetine during pregnancy: impact on fetal development. *Reprod Fertil Dev*. 2005, **17**(6): 641-50.
148. MORTENSEN J.T., OLSEN J., LARSEN H., BENDSEN J., OBEL C., SORENSEN H.T. Psychomotor development in children exposed in utero to benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, and anti-epileptics. *Eur J Epidemiol*. 2003, **18**(8): 769-71.
149. MOSES-KOLKO E.L., BOGEN D., PEREL J., BREGAR A., UHL K., LEVIN B., et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 2005 May 18, **293**(19): 2372-83.

150. MURRAY D., COX J. Screening for depression during pregnancy with the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). *J Reprod Infant Psychol.* 1990, **8**: 99-107.
151. NEMETS B., STAHL Z., BELMAKER R.H. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2002 Mar, **159**(3): 477-9.
152. NONACS R., COHEN L.S. Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatr Clin North Am.* 2003 Sep, **26**(3): 547-62.
153. NONACS R., COHEN L.S. Depression during pregnancy: diagnosis and treatment options. *J Clin Psychiatry.* 2002, **63 Suppl 7**: 24-30.
154. NULMAN I., ROVET J., STEWART D.E., WOLPIN J., GARDNER H.A., THEIS J.G., et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med.* 1997 Jan 23, **336**(4): 258-62.
155. NULMAN I., ROVET J., STEWART D.E., WOLPIN J., PACE-ASCIAK P., SHUHAIBER S., et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry.* 2002 Nov, **159**(11): 1889-95.
156. O'BRIEN L., EINARSON T.R., SARKAR M., EINARSON A., KOREN G. Does paroxetine cause cardiac malformations? *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Aug, **30**(8): 696-701.
157. O'CONNOR T.G., CAPRARIELLO P., BLACKMORE E.R., GREGORY A.M., GLOVER V., FLEMING P. Prenatal mood disturbance predicts sleep problems in infancy and toddlerhood. *Early Hum Dev.* 2007 Jul, **83**(7): 451-8.
158. O'HARA M.W. Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. *Arch Gen Psychiatry.* 1986 Jun, **43**(6): 569-73.
159. O'HARA M.W., SCHLECHTE J.A., LEWIS D.A., VARNER M.W. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: psychological, environmental, and hormonal variables. *J Abnorm Psychol.* 1991 Feb, **100**(1): 63-73.
160. O'KEANE V., DINAN T.G., SCOTT L., CORCORAN C. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. *Biol Psychiatry.* 2005 Dec 15, **58**(12): 963-8.
161. OBACH R.S. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Jul, **294**(1): 88-95.
162. OBERLANDER T.F., WARBURTON W., MISRI S., AGHAJANIAN J., HERTZMAN C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Aug, **63**(8): 898-906.
163. OHNO Y., HISAKA A., UENO M., SUZUKI H. General Framework for the Prediction of Oral Drug Interactions Caused by CYP3A4 Induction from In Vivo Information. *Clin Pharmacokinet.* 2008, **47**(10): 669-80.

164. OREN D.A., WISNER K.L., SPINELLI M., EPPERSON C.N., PEINDL K.S., TERMAN J.S., et al. An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. *Am J Psychiatry*. 2002 Apr, **159**(4): 666-9.
165. PASTUSZAK A., SCHICK-BOSCHETTO B., ZUBER C., FELDKAMP M., PINELLI M., SIHN S., et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA*. 1993 May 5, **269**(17): 2246-8.
166. PEACOCK J.L., BLAND J.M., ANDERSON H.R. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ*. 1995 Aug 26, **311**(7004): 531-5.
167. PEET M., HORROBIN D.F. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Oct, **59**(10): 913-9.
168. PHILIPP M., KOHNEN R., HILLER K.O. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ*. 1999 Dec 11, **319**(7224): 1534-8.
169. PICHEREAU J., PATHAK A., LACROIX I., BAGHERI H., MONTASTRUC J.-L., DAMASE-MICHEL C. Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. 27e journée de pharmacovigilance, Montpellier : 10-12 Avril 2006. *Fundamental Clin Pharmacol*. 2006, **20**: 178.
170. POLSTER D.S., WISNER K.L. ECT-induced premature labor: a case report. *J Clin Psychiatry*. 1999 Jan, **60**(1): 53-4.
171. POPA D., LENA C., ALEXANDRE C., ADRIEN J. Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development: evidence from sleep, stress, and behavior. *J Neurosci*. 2008 Apr 2, **28**(14): 3546-54.
172. PROST N., TICHADOU L., RODOR F., NGUYEN N., DAVID J.M., JEAN-PASTOR M.J. [St. Johns wort-venlafaxine interaction]. *Presse Med*. 2000 Jul 1, **29**(23): 1285-6.
173. RAHIMI R., NIKFAR S., ABDOLLAHI M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol*. 2006 Nov, **22**(4): 571-5.
174. RAMOS E., ORAICHI D., REY E., BLAIS L., BERARD A. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG*. 2007 Sep, **114**(9): 1055-64.
175. REEFHUIS J., RASMUSSEN S.A., FRIEDMAN J.M. Selective serotonin-reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006 May 18, **354**(20): 2188-90; author reply -90.
176. ROBY C.A., ANDERSON G.D., KANTOR E., DRYER D.A., BURSTEIN A.H. St John's Wort: effect on CYP3A4 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 May, **67**(5): 451-7.
177. RYAN D., MILIS L., MISRI N. Depression during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2005 Aug, **51**: 1087-93.

178. SANZ E., GOMEZ-LOPEZ T., MARTINEZ-QUINTAS M.J. Perception of teratogenic risk of common medicines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Mar, **95**(1): 127-31.
179. SANZ E.J., DE-LAS-CUEVAS C., KIURU A., BATE A., EDWARDS R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet.* 2005 Feb 5-11, **365**(9458): 482-7.
180. SCHRADER E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000 Mar, **15**(2): 61-8.
181. SEIFRITZ E., HOLSBOER-TRACHSLER E., HABERTHUR F., HEMMETER U., POLDINGER W. Unrecognized pregnancy during citalopram treatment. *Am J Psychiatry.* 1993 Sep, **150**(9): 1428-9.
182. SHAW K., TURNER J., DEL MAR C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002, (1): CD003198.
183. SHELTON R.C., KELLER M.B., GELENBERG A., DUNNER D.L., HIRSCHFELD R., THASE M.E., et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Apr 18, **285**(15): 1978-86.
184. SIMON G.E., CUNNINGHAM M.L., DAVIS R.L. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry.* 2002 Dec, **159**(12): 2055-61.
185. SIVOJELEZOVA A., SHUHAIBER S., SARKISSIAN L., EINARSON A., KOREN G. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Dec, **193**(6): 2004-9.
186. SMITH M.V., ROSENHECK R.A., CAVALERI M.A., HOWELL H.B., POSCHMAN K., YONKERS K.A. Screening for and detection of depression, panic disorder, and PTSD in public-sector obstetric clinics. *Psychiatr Serv.* 2004 Apr, **55**(4): 407-14.
187. SPINELLA M., EATON L.A. Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2002 Apr, **16**(4): 359-67.
188. SPINELLI M.G. Interpersonal psychotherapy for depressed antepartum women: a pilot study. *Am J Psychiatry.* 1997 Jul, **154**(7): 1028-30.
189. SPINELLI M.G., ENDICOTT J. Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women. *Am J Psychiatry.* 2003 Mar, **160**(3): 555-62.
190. STAHL S.M. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry.* 1998, **59 Suppl 4**: 5-14.
191. STOLL A.L., SEVERUS W.E., FREEMAN M.P., RUETER S., ZBOYAN H.A., DIAMOND E., et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 May, **56**(5): 407-12.

192. SU K.P., HUANG S.Y., CHIU C.C., SHEN W.W. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003 Aug, **13**(4): 267-71.
193. TALGE N.M., NEAL C., GLOVER V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry.* 2007 Mar-Apr, **48**(3-4): 245-61.
194. TROUTMAN B.R., CUTRONA C.E. Nonpsychotic postpartum depression among adolescent mothers. *J Abnorm Psychol.* 1990 Feb, **99**(1): 69-78.
195. US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for depression: recommendations and rationale. *Ann Intern Med.* 2002 May 21, **136**(10): 760-4.
196. VAN DEN BERGH B.R., MULDER E.J., MENNES M., GLOVER V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005 Apr, **29**(2): 237-58.
197. VAN GURP G., METERISSIAN G.B., HAIK L.N., MCCUSKER J., BELLAVANCE F. St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care. *Can Fam Physician.* 2002 May, **48**: 905-12.
198. VERVERS T., KAASENBROOD H., VISSER G., SCHOBEN F., DE JONG-VAN DEN BERG L., EGBERTS T. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Oct, **62**(10): 863-70.
199. WADHWA P.D. Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology.* 2005 Sep, **30**(8): 724-43.
200. WEN S.W., YANG Q., GARNER P., FRASER W., OLATUNBOSUN O., NIMROD C., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Apr, **194**(4): 961-6.
201. WERNEKE U., HORN O., TAYLOR D.M. How effective is St John's wort? The evidence revisited. *J Clin Psychiatry.* 2004 May, **65**(5): 611-7.
202. WESTDAHL C., MILAN S., MAGRIPILES U., KERSHAW T.S., RISING S.S., ICKOVICS J.R. Social support and social conflict as predictors of prenatal depression. *Obstet Gynecol.* 2007 Jul, **110**(1): 134-40.
203. WESTENBERG H.G. Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? *J Clin Psychiatry.* 1999, **60 Suppl 17**: 4-8; discussion 46-8.
204. WHOOLEY M.A., AVINS A.L., MIRANDA J., BROWNER W.S. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997 Jul, **12**(7): 439-45.
205. WILLIAMS M., WOOLTORTON E. Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. *CMAJ.* 2005 Nov 22, **173**(11): 1320-1.

206. WILSON L.M., REID A.J., MIDMER D.K., BIRINGER A., CARROLL J.C., STEWART D.E. Antenatal psychosocial risk factors associated with adverse postpartum family outcomes. *CMAJ*. 1996 Mar 15, **154**(6): 785-99.
207. WILTON L.V., PEARCE G.L., MARTIN R.M., MACKAY F.J., MANN R.D. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Aug, **105**(8): 882-9.
208. WISNER K.L., GELENBERG A.J., LEONARD H., ZARIN D., FRANK E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA*. 1999 Oct 6, **282**(13): 1264-9.
209. WOGELIUS P., NORGAARD M., GISLUM M., PEDERSEN L., MUNK E., MORTENSEN P.B., et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology*. 2006 Nov, **17**(6): 701-4.
210. WOGELIUS P., NORGAARD M., MUFF MUNK E., MORTENSEN P., LIPWORTH L., SORENSEN H. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of adverse pregnancy outcomes (Abstract No. 143). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005, **14**: S72-S3.
211. ZESKIND P.S., STEPHENS L.E. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*. 2004 Feb, **113**(2): 368-75.

SITES INTERNET :

212. AFSSAPS web site. - Available from:
http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/argumen_taire_antide_presseurs_adultes.pdf - Consulté le 15 Janvier 2008.
213. BRITISH COLUMBIA REPRODUCTIVE MENTAL HEALTH PROGRAM web site. Best practice guidelines: principles of early identification, assessment, treatment and follow-up of women with mental illness during and after pregnancy - Available from:
<http://www.bcwomens.ca/default.htm> - Consulté le 08 Février 2008.
214. COCHIN H. web site. - Available from: <http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/Embryologie/Embry/PourSavoirPlus/PSPTerato.htm> - Consulté le 15 Janvier 2008.
215. EUROPEAN SOCIETY FOR HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY web site. Study contradicts USA warning that an antidepressant can cause congenital abnormalities, reassuring news for pregnant women suffering from depression - Available from: <http://www.eurekalert.org> - Consulté le 15 Janvier 2008.
216. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION web site. FDA Public Health Advisory: Paroxetine - Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm> - Consulté le 08 Janvier 2008.

217. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION web site. FDA Public Health Advisory: Paroxetine - Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm> - Consulté le 1er Juin 2007.

218. GLAXOSMITHKLINE web site. Epidemiology study : preliminary report on bupropion in pregnancy and the occurrence of cardiovascular and major congenital malformation. EPIP083 (Preliminary report) - Available from: <http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/epip083.pdf> - Consulté le 1er Juin 2007.

219. GLAXOSMITHKLINE web site. Epidemiology study: updated preliminary report on bupropion and other antidepressants, including paroxetine, in pregnancy and the occurrence of cardiovascular and major congenital malformation. EPIP083 (Updated Preliminary report) - Available from: http://www.gsk.com/media/paroxetine/ingenix_study.pdf - Consulté le 1er Juin 2007.

220. GLAXOSMITHKLINE web site. Important prescribing information - Available from: http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Paxil_dearhcp_letter.pdf - Consulté le 15 Janvier 2008.

221. GLAXOSMITHKLINE web site. Important prescribing information - Available from: http://www.gsk.com/media/paroxetine/pregnancy_hcp_letter.pdf - Consulté le 15 Janvier 2008.

222. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ web site. Internet santé : faites le bon choix - Available from: http://www.zone-numerique.com/uploads/News/071206/internet_sante_faites_bons_choix.pdf - Consulté le 15 Janvier 2008.

223. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ web site. La recherche d'information médicale sur Internet - Available from: http://www.zone-numerique.com/uploads/News/071206/recherche_informations_medicales_internet.pdf - Consulté le 15 Janvier 2008.

224. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ web site. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire - Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_mel_2006_argumentaire.pdf - Consulté le 15 Janvier 2008.

225. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE web site. Enquête web sur les habitudes de recherche d'informations liées à la santé sur Internet - Available from: http://www.inserm.fr/fr/questionsdesante/rapports/att00003484/enquete_whist_2007.pdf - Consulté le 15 Janvier 2008.

226. MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY web site. Källén B. Paroxetine in early pregnancy and cardiac malformation in the child - Available from: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2022701.pdf> - Consulté le 08 Janvier 2008.

227. MENTAL HEALTH web site. - Available from: <http://www.mental-health-today.com/dep/dsm.htm> - Consulté le 15 Janvier 2008.

228. MINISTÈRE DE LA SANTÉ web site. Informations de santé sur internet - Available from: http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/index_centre.htm - Consulté le 15 Janvier 2008.

229. MINISTRY OF HEALTH MALAYSIA web site. Setraline and cleft palate - Available from: <http://www.moh.gov.my/MohPortal/index.jsp> - Consulté le 08 Janvier 2008.

230. PHARMACOMÉDICALE web site. - Available from: http://www.pharmacomedicale.org/site/Media_EXT/upload/base/rub_20/srub_75/fic_328/par_341/figure_2.jpg - Consulté le 15 Janvier 2008.

231. WORLD HEALTH ORGANIZATION web site. Maternal Mental Health & Child Health and Development - Available from: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/MaternalMH/en/ - Consulté le 15 Janvier 2008.

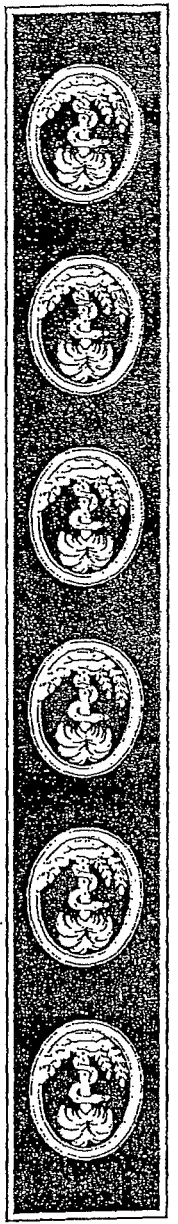
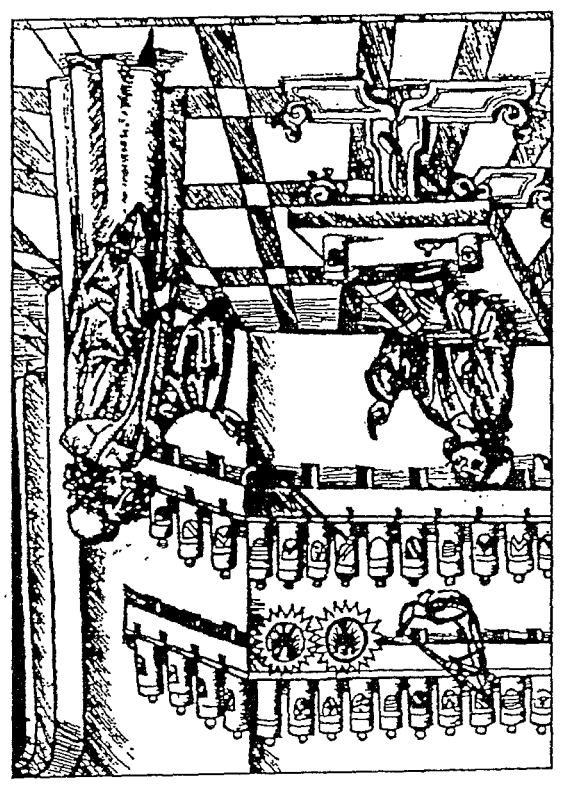
Que les hommes méritent leur estime et se sentent fidèles à
 mes promesses. Que se soit ouvert d'opportunités et mérites de
 mes contraires et si j'y manque.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers
 le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne
 consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour
 torturer les hommes et favoriser des actes criminels.

Et honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon
 art et de leur témoignage ma reconnaissance en restant fidèle à
 leur enseignement.

Se fure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers
 de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Serment des Apothicaires



AUGU Clément

Impact des dernières études épidémiologiques sur l'utilisation des ISRS pendant la grossesse.

RESUME :

Aujourd'hui en France, environ 10 % des femmes enceintes sont victimes d'épisodes dépressifs caractérisés. Or, un certain nombre d'études ont montré que la dépression non traitée durant la grossesse majore les risques tant pour le fœtus qui peut subir des complications obstétricales que pour la mère qui peut être amenée à avoir des comportements maternels dangereux.

Partant de ce constat, l'identification et le diagnostic de la dépression chez la femme enceinte deviennent primordiaux, permettant ainsi la mise en place d'un traitement adapté le plus précocement possible. Cependant, durant ces dernières années, un nombre important d'études contradictoires ont été régulièrement publiées concernant l'innocuité des ISRS, et plus particulièrement de la paroxétine, lors de leur utilisation durant la grossesse. Cela explique que les femmes enceintes atteintes de dépression anténatale se trouvent confrontées à un dilemme quant à la prise éventuelle d'un traitement médicamenteux.

Ce travail tente de rassembler les dernières études épidémiologiques afin de cerner les connaissances actuelles sur l'exposition *in utero* aux ISRS. A travers la synthèse de ces études nous avons réalisé trois fiches-conseil afin de préciser les recommandations à suivre : pour les femmes enceintes au cours de leur grossesse, pour les médecins (généralistes, psychiatres et obstétriciens) qui les suivent afin de les aider à choisir le traitement le plus adapté et enfin, pour les pharmaciens qui délivrent les antidépresseurs à ces femmes.

MOTS CLES Dépression
Femme enceinte
ISRS
Paroxétine
Malformations cardiaques

JURY Président : Dr Christophe RIBUOT, Professeur en Physiologie-Pharmacologie
Membres : Dr Chantal SCHAEGIS, Docteur en Pharmacie
Dr Céline VILLET, Docteur en pharmacie
Dr Gérard MICK, Neurologue, Docteur en Neurosciences

DATE DE SOUTENANCE 3 Novembre 2008

ADRESSE DE L'AUTEUR 29 cours Berriat – 38000 Grenoble