



HAL
open science

Manifestations néonatales liées à la prise d’Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine au 3ème trimestre de grossesse : étude de cohorte rétrospective

Claire Agogue

► **To cite this version:**

Claire Agogue. Manifestations néonatales liées à la prise d’Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine au 3ème trimestre de grossesse : étude de cohorte rétrospective. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01730432

HAL Id: dumas-01730432

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01730432>

Submitted on 14 Mar 2018

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>

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



Année : 2006

Thèse N° 7013

**Manifestations néonatales liées à la prise
d'Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine au 3^{ème}
trimestre de grossesse : étude de cohorte rétrospective**

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Tenant lieu de thèse conformément aux dispositions
du décret n°90-810 du 10 septembre 1990

Présenté et soutenu publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 30 mars 2006

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie

Par

Claire AGOGUE

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Pr J. Calop

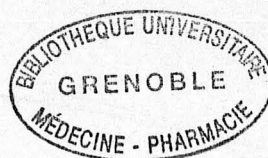
Pr E. Ferreira et B. Martin

Dr P Andrini

Dr M-C Alberto

Président du Jury

Directeur de thèse



Année : 2006

Thèse N°

**Manifestations néonatales liées à la prise
d'Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine au 3^{ème}
trimestre de grossesse : étude de cohorte rétrospective**

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Tenant lieu de thèse conformément aux dispositions
du décret n°90-810 du 10 septembre 1990

Présenté et soutenu publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 30 mars 2006

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie

Par

Claire AGOGUE

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Pr J. Calop

Pr E. Ferreira et B. Martin

Dr P Andrini

Dr M-C Alberto

Président du Jury

Directeur de thèse

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE
Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BURMEISTER Wilhelm	Biophysique
CALOP Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL Vincent	Toxicologie
DECOUT Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET Emmanuel	Immunologie/Microbiologie/Biotechnologie
FAVIER Alain	Biochimie:Biotechnologie
GOULON Chantal	Biophysique
GRILLOT Renée	Parasitologie
LECLERC Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN Eric	Chimie Analytique
RIBUOT Christophe	Physiologie/Pharmacologie
ROUSSEL Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW Denis	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON Bernard	Pharmacie Clinique
------------------------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT Delphine	Parasitologie
ALLENET Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotech.
BOUMENDJEL Ahcène	Pharmacognosie
BRETON Jean	Parasitologie
CHOISNARD Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DEMEILLERS Christine	Biochimie
DESIRE Jérôme	Chimie Bio-organique
DIJOUX-FRANCA Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER Claire	Virologie
ESNAULT Danielle	Chimie Analytique
FAURE Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN Jacqueline	Immunologie
GEZE Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI Raphaële	Bactériologie
GILLY Catherine	Chimie Analytique
GODIN-RIBUOT Diane	Physiologie-Pharmacologie
GROSSET Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK Serge	Botanique-Cryptogamie
MORAND Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE Edwige	Chimie Organique/Chimie Thérapeutique
PINEL Claudine	Parasitologie
RAVEL Anne	Chimie Analytique
RAVELET Corinne	Chimie Analytique
RIONDEL Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
SEVE Michel	Ens. Physique/Rech. Biochimie
TARBOURIECH Nicolas	
VANHAVERBEKE Cécile	Chimie Bio-Inorganique
VILLEMMAIN Danielle	Math Mathématiques/Informatique
VILLET Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL Christel	Chimie Générale
---------------------------	-----------------

Au Pr Calop,

Pour avoir accepté de présider mon jury,

Pour m'avoir transmis votre enthousiasme pour la pharmacie clinique

Pour le soutien de mes divers projets et pour vos conseils.

A Mme Alberto,

Pour avoir accepté de participer à ce jury et de juger mon travail

Pour votre enthousiasme et votre sympathie

Pour la bonne humeur de votre service que j'ai connue avant même le début de mon internat.

Au Dr Andriní,

Pour avoir accepté de participer à ce jury et de juger mon travail.

Au Pr Ferreira et à Mme Martín,

Pour m'avoir accueillie au sein de votre équipe

Pour m'avoir proposé cette étude et m'avoir donné votre confiance

Merci pour votre dynamisme, vos conseils et vos encouragements.

Aux Drs Saint André, Carceller, Francoeur et Mme Bérard

Pour leur intérêt, leurs bons conseils, et leur implication dans cette étude.

Merci

A Olivier pour ton soutien, ta confiance et ta complicité.

A ma famille qui a toujours été disponible tout au long de mes études.

A mes amis d'ici et d'ailleurs...

Mes part'naires de grimpe, de ski de rando, de virées sommitales, de vélo, de nuits en igloo... pour tout ce qu'on a partagé et ce qu'on partagera encore

Olivier, Nicolas, Nicolas, Stéphanie, Frenchy et puis Lise, Antoine, Anne-Marie, Cédric, Raphaëlle...

Véro, LN, François, Céline, Pierre et Marie-Jo pour nos discussions sans fins, votre amitié et votre sympathie.

Mes chums de gars et de fille du Québec pour avoir partagé de si bon moments avec vous autres : Nath, Mathieu, Nessie, Dan...

A l'équipe pharmaceutique de Sainte-Justine pour leur accueil chaleureux et nos partages d'expérience.

Jean-François et Denis, moteurs pour tant de chose et en particulier pour donner un coup de pouce aux « assistantes de recherche » françaises que ce soit financièrement, conceptuellement, humoristiquement ou informatiquement.

L'équipe d'IMAGe et l'équipe mère-enfant de leur accueil, de leur sympathie, de leur professionnalisme et pour tout ce que j'ai appris et partagé en votre compagnie : Ema, Brigitte, Caroline, Marie-Sophie, Andréanne, Sonia, Annie. Merci aussi pour la caban' à suc', le BAN, les 5 à 7...

A mes Grand-Parents,

J'aurais tant aimé partager ce moment avec vous...

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	7
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	8
POPULATION ET METHODE.....	31
RESULTATS.....	42
DISCUSSION	55
CONCLUSION.....	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	72
ANNEXES.....	78
LISTE DES TABLES	92
LISTE DES FIGURES	93
LISTE DES ABREVIATIONS	94
TABLE DES MATIERES.....	95

INTRODUCTION

La dépression et l'anxiété touchent un grand nombre de femmes en âge de concevoir. Compte tenu de l'impact négatif de ces maladies mentales non traitées sur la mère et leur enfant, et malgré le sous diagnostic, un nombre grandissant de femmes sont traitées avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) au cours de leur grossesse¹⁻⁴.

Depuis quelques années, des issues néonatales défavorables, incluant des symptômes divers, de la prématurité et un petit poids de naissance, ont été observés chez des nouveau-nés dont la mère avait pris un inhibiteur de la recapture de la sérotonine au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse.

Des avis issus d'instances gouvernementales^{5,6} ont été diffusés « dans le but de sensibiliser patientes et médecins » aux potentiels effets indésirables de ces antidépresseurs sur les nouveau-nés. Ces avis entretiennent une certaine réticence de la part des patientes et des équipes traitantes vis à vis des IRS. Elles semblent montrer que ces manifestations sont bénignes et transitoires pour la grande majorité des nouveau-nés. Toutefois, ces études sont incomplètes et des doutes subsistent.

Notre objectif a été de décrire de façon plus précise ces issues néonatales défavorables et leur temporalité. Nous avons aussi tenté d'identifier des facteurs explicatifs.

Nous présenterons d'abord un état des lieux des maladies mentales et de leurs effets au cours de la grossesse puis un rappel sur les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et leurs effets au cours de la grossesse. En 2^{ème} partie, nous présenterons la méthodologie de l'étude puis les résultats qui seront discutés dans la dernière partie.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Définitions

1.1. Les maladies mentales

Les maladies mentales sont caractérisées par des altérations de la pensée, de l'humeur ou du comportement (ou une combinaison des trois) associées à une importante détresse et à un dysfonctionnement de longue durée ⁷.

Les maladies mentales regroupent plusieurs ensembles de pathologies (cf. tableau I) parmi lesquelles on distingue principalement les troubles de l'humeur et les troubles anxieux. Les maladies les plus fréquemment représentées dans la population générale sont la dépression et les troubles anxieux. Elles ont un impact économique majeur ⁷.

Tableau I - Maladies mentales

Troubles de l'humeur	Dépression (unipolaire)
	Trouble bipolaire
	Dysthymie
Troubles anxieux	Phobie spécifique
	Phobie sociale
	Trouble obsessionnel compulsif
	Trouble d'anxiété généralisée
	Trouble de panique
	Trouble de stress post-traumatique
Autres troubles	Psychoses, troubles de la personnalité, anorexie...

1.2. La dépression

La prise en charge de cette pathologie revêt désormais un caractère de santé publique reconnu ⁸. La dépression n'est pas seulement le plus fréquent problème de

santé mentale des femmes mais s'élève au plus important de tous les problèmes de santé des femmes dans le monde ⁹.

Il est à noter que le terme "majeur" dans l'expression "épisode dépressif majeur" (traduction du terme anglo-saxon "major depressive disorder") n'est pas synonyme de sévère. Le terme de "dépression caractérisée" est ainsi préféré en France ¹⁰. J'utiliserai ici le seul terme de "dépression".

La dépression est définie par des symptômes suffisamment aigus, nombreux, durables et invalidants. Les critères diagnostiques sont définis par le DSMIV ¹¹. Cette définition repose sur un cumul d'au moins cinq symptômes, durant au moins 15 jours.

1.3. Les troubles anxieux

Les troubles anxieux sont définis comme des sentiments intenses et prolongés d'anxiété, de peur et d'inquiétude excessive qui sont hors de proportion avec la menace ou le danger réel ⁷. Le DSM IV distingue six types de troubles anxieux : le trouble anxieux généralisé, la phobie spécifique, le trouble de stress post-traumatique, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif et le trouble de panique.

Le trouble anxieux le plus fréquemment retrouvé dans la population est le trouble anxieux généralisé.

2. Epidémiologie

Les taux de prévalence dans la population générale des pays occidentaux, que ce soit pour les maladies mentales, la dépression ou les troubles anxieux, sont similaires. Les quelques différences sont expliquées par les différences des systèmes de classification utilisés (classification Internationale des Maladies 10^{ème} (CIM 10¹²), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV¹¹) et par les méthodes de recueil des données. La définition des épisodes dépressifs décrite par la CIM 10 est plus large que celle décrite par le DSM IV et aboutit logiquement à une prévalence plus forte ^{8,13}.



2.1. Dans la population générale

Les maladies mentales, toutes confondues, concernent 11 % (DSM IV) de la population au Canada ¹⁴ et 18 % (CIM 10) de la population en France ¹⁵. Les maladies mentales concernant donc une relativement grande partie de la population (cf. tableau II).

Tableau II - Prévalences des maladies mentales au Canada et en France pour la population générale et pour les ⁸femmes (%).

Classification utilisée	Prévalence annuelle au Canada ¹⁴	Prévalence annuelle en France ⁸	Prévalence instantanée déclarée en France ¹⁵
	DSM IV	DSMIV	CIM 10
Maladie mentale	10,4 (11,1) &	Non précisé	17,6 (22,2) &
Troubles de l'humeur			
Dépression majeure (unipolaire)	4,5 (5,5) &	5,8 (7,2) &	5,2 (6,8) &
Troubles anxieux			
Phobie spécifique	0,7 (1,1) &	0,5	Non précisé
Phobie sociale	3 (3,4) &	1,9	Non précisé
Trouble d'anxiété généralisée	4,7 (5,8) &	2,1	2,7 (3,5) &
Trouble de panique	1,6 (2,1) &	1,2	Non précisé
Trouble de stress post-traumatique	Non précisé	1,7	Non précisé

2.2. Chez Les femmes

La prévalence de l'anxiété, de la dépression ^{10,16,17} et de la détresse psychologique est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (ratio de 2 pour 1) ⁹. Ces résultats sont observés à l'issue de nombreuses études conduites dans des pays et des contextes très différents ⁹.

Toutefois, les femmes ne connaissent pas plus de maladies mentales que les hommes; elles sont tout simplement plus enclines à la dépression et à l'anxiété, tandis que les hommes auront davantage des troubles de dépendance et de la personnalité ¹⁷.

La dépression sévère et les troubles anxieux touchent chacun environ 5 à 7 % des femmes au Canada ¹⁴ et en France ^{13,15} (cf. tableau II). Les taux de 10 % à 25 % regroupent les dépressions sévères à modérées ¹⁸⁻²¹.

Ces troubles débutent principalement entre 18 et 35 ans, ce qui correspond à l'âge où la femme est plus à même de tomber enceinte ^{13,16-21}. Il n'est donc pas surprenant que ces troubles soit courants au cours de la grossesse.

2.3. Comorbidités

Le terme de comorbidité a été défini par Feinstein en 1970 comme "toute entité clinique additionnelle qui a existé ou qui peut survenir durant l'évolution clinique d'un patient qui a la maladie index, impliquant une relation variable dans le temps entre les deux maladies" ¹³.

Plus de la moitié des personnes ayant un antécédent de maladie mentale souffrent au moins d'une autre maladie mentale, de toxicomanie ou d'abus d'alcool. ^{7,9,17}

La comorbidité psychiatrique semble être très prévalente parmi les patients dépressifs ⁹ et les patients ayant un trouble anxieux ¹³. Quarante-deux pourcent à 100 % des patients avec une dépression souffrent aussi d'un trouble anxieux et 17 % à 65 % des patients avec un trouble anxieux souffrent aussi d'une dépression ²².

La cessation du tabac chez un fumeur ayant déjà souffert de dépression est plus difficile, les symptômes de sevrage plus intenses et la rechute plus probable ¹⁷.

3. Les risques de ces maladies mentales

3.1. Pour la femme enceinte

3.1.1. Epidémiologie

Pendant la grossesse, bien que cette période ait traditionnellement été considérée comme une période de bien être émotionnel ²³, conférant une protection contre les troubles psychiatriques, la femme peut être confrontée à divers troubles

psychiques^{18,24}. La dépression est le trouble de l'humeur le plus fréquent^{18,23} à laquelle s'ajoute principalement le trouble anxieux²⁵.

On estime qu'environ 10 %¹⁸⁻²⁰ à 13,5 %²⁶⁻²⁸ des femmes présenteront un épisode de dépression au cours de leur grossesse. Cet épisode sera pour environ un tiers d'entre elles leur premier épisode de dépression¹⁸. Les troubles anxieux, quant à eux, affectent 4,7 % à 11 % des femmes enceintes^{27,28}. Ainsi, un grand nombre de femmes est susceptible d'être exposée à certains risques supplémentaires durant la grossesse.

3.1.2. *Les risques d'un trouble non traité*

Une dépression non traitée durant la grossesse est associée à une augmentation des risques chez la mère. Les troubles dépressifs et anxieux affectent négativement l'hygiène de vie de ceux et celles qui en souffrent.

Les femmes déprimées sont moins enclines à se nourrir de façon adéquate, risquant de ne pas prendre suffisamment de poids au cours de leur grossesse, et donc de donner naissance à un nouveau-né de petit poids^{18,29}.

Elles ont tendance à négliger leur hygiène de vie (sommeil insuffisant) et à augmenter leur consommation d'alcool, de tabac et de drogues illicites^{18,29}. Ces comportements contribuent à favoriser la survenue d'une issue de grossesse défavorable (prématurité, petit poids de naissance)^{18,29}. Ces femmes sont moins assidues aux soins prénatals^{18,20,21,23,25,27,29,30}, ou au respect des recommandations du médecin. Elles risquent donc de ne pas être suffisamment préparées à la venue du nouveau-né alors que c'est certainement elles qui en auraient le plus besoin.

La grande morbidité psychique (souffrance morale) de ces femmes les poussent à se faire du mal et à présenter un comportement suicidaire^{16,18,23,27,31} dans 22 % des cas³².

Plus récemment, un lien significatif a été observé avec l'hypertension gestationnelle avec protéinurie (pré éclampsie)³¹. Une dépression non traitée a également été reliée à des avortements spontanés³³.

La survenue d'une dépression au cours de la grossesse est associée à une augmentation du risque de dépression post-partum chez la mère. L'anxiété prénatale est aussi un facteur de prédiction de la dépression post-partum, même après contrôle de la dépression prénatale²⁷. Ceci peut entraîner une diminution de l'interaction entre la mère et l'enfant et entraver le développement cognitif et émotionnel de ce dernier^{16,18,23,31}. Les autres enfants et le conjoint peuvent aussi souffrir des effets indirects de la dépression. Chez une femme ayant des antécédents de dépression majeure, le risque de rechute de dépression après la naissance est de 25 % environ³¹.

Les femmes dont le traitement est interrompu à la conception ou en cours de grossesse rechutent plus fréquemment au cours de leur grossesse que les femmes dont le traitement est maintenu³⁴.

Ainsi, les femmes en âge de procréer sont particulièrement vulnérables à la dépression et à l'anxiété¹⁶. Elles sont nombreuses à présenter des taux élevés de morbidité sociale et de symptômes dépressifs et/ou anxieux, qui restent souvent non dépistés et non traités.

3.2. Pour le fœtus, le nouveau-né et l'enfant

Plusieurs recherches récentes suggèrent que la dépression maternelle elle-même (non traitée adéquatement) peut affecter de façon défavorable le développement foetal et infantile.

3.2.1. Développement physiologique

Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'impact de la dépression anténatale sur le développement foetal et le bien être néonatal chez les humains, plusieurs études ont trouvé une association entre la dépression maternelle non traitée et une mauvaise hygiène de vie qui prédit une issue néonatale néfaste, incluant une naissance prématurée^{1,18,30,31,35,36}, un petit poids à la naissance^{18,30,35} un petit poids pour l'âge gestationnel^{30,35}, une plus petite circonférence crânienne et un score d'Apgar plus bas¹⁸; et ce, malgré des ajustements sur les facteurs de confusion comme le statut socio-économique, le gain poids maternel, et les habitudes de santé pendant la grossesse³¹.

L'impact de la dépression maternelle majeure sur l'issue de la grossesse n'est pas aussi évident que celui de l'anxiété et du stress puisque sans doute moins étudiée.

Une dizaine d'études ont rapporté une association entre anxiété / stress de la mère pendant la grossesse et une issue néonatale défavorable telle que prématurité et bas poids de naissance malgré un ajustement avec des variables confondantes comme les statuts socio-économique, le gain poids et l'hygiène de vie de la mère ^{31,35,37}.

Tout en respectant la durée total de sommeil, les nouveau-nés de mères dépressives ont un sommeil profond moins long tandis que ceux de mères anxieuses ont un sommeil profond plus long ²².

Ces effets néfastes de la dépression et des troubles anxieux pourraient s'expliquer par des taux élevés de cortisol et un déséquilibre de l'axe hypothalamique-pituitaire-adrénalien et des endorphines bêta ²⁷. Les concentrations fœtales de cortisol sont significativement reliées à celles de la mère ²². Ce taux peut augmenter au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse chez les mères dépressives ou anxieuses, risquant ainsi d'augmenter l'activité fœtale, d'entraîner un accouchement prématuré avec un nouveau-né de petit poids ²². Environ un quart des nouveau-nés de mères dépressives sont nés prématurément ²².

3.2.2. *Développement cognitivo-comportemental*

De récentes recherches indiquent que la dépression maternelle est considérée comme un facteur de risque pour le développement socio affectif et cognitif de l'enfant quelque soit son âge ^{16,18,23,29,31,37}.

Au cours de la grossesse, une relation se tisse entre la mère et le fœtus. Les symptômes dépressifs de la mère peuvent interférer avec la formation de toute relation incluant celle avec le fœtus ²⁹. La dépression maternelle compromet la capacité de la mère et de son enfant à réguler mutuellement leur interaction ¹⁶. Ainsi, le non contrôle de la maladie psychiatrique maternelle constitue une exposition associée à de l'agitation, de l'irritabilité, des pleurs excessifs ³⁰ diminution du tonus musculaire, diminution du niveau d'activité et de la fatigue chez l'enfant ^{1,2,28,38}. En d'autres mots, en fonction de l'attitude de la mère (intrusion ou repli sur soi), le nouveau-né réagit soit en se détournant de leur mère et en adoptant un mode protecteur d'adaptation, soit en devenant passifs, en se repliant sur lui-même et en adoptant des comportements autorégulés (exp.: sucer son pouce) ¹⁶.

Il peut découler de ces comportements adaptatifs un développement cognitif perturbé. Une stimulation insuffisante ou un affect négatif du nouveau-né peuvent nuire à sa capacité d'apprentissage ¹⁶.

Les mères dépressives étant moins attentives, elles réagissent moins aux besoins de leur enfant. Ayant aussi des difficultés à réguler leurs humeurs négatives, elles seront moins susceptibles de fixer des limites à leurs enfants qui manifesteront alors une grande non docilité passive. L'enfant réagira négativement à des contacts amicaux et aura plus de difficultés à participer à des jeux créatifs. Il pourra présenter des difficultés d'apprentissage de la parole et de la perception ¹⁶.

A l'âge scolaire, les enfants présenteront des problèmes d'adaptation et des troubles d'internalisation (dépression) et d'externalisation (violence, agressivité). Ils sont aussi plus vulnérables à une psychopathologie. Ces problèmes sont aggravés par un stress familial et un faible soutien ¹⁶.

Les enfants de parents dépressifs ont deux à trois fois plus de risque de présenter une dépression ³².

4. Traitement de la dépression et des troubles anxieux

4.1. Objectifs

Le traitement de la dépression pendant la grossesse présente un double objectif. Il nécessite à la fois de minimiser le risque pour le fœtus et d'optimiser les bénéfices pour la mère (amélioration des symptômes, bien-être) ^{18,19,21}. La décision doit être individualisée et prise en collaboration avec la future mère et, s'il y a lieu sa famille ¹⁹.

En dépit d'un nombre grandissant de revues sur le sujet, la gestion de la dépression anténatale est encore largement guidée par l'expérience pratique ¹⁸. De nombreuses femmes ont des difficultés pour obtenir des soins pharmacologiques ou psychothérapeutiques pendant la grossesse ¹⁹. Seulement un tiers des femmes enceintes présentant une dépression sont traités par antidépresseur ^{10,32}. La moitié des

grossesses ne sont pas planifiées³⁹. Ainsi, le sous diagnostic et le sous traitement de la dépression chez la femme en âge de procréer ou enceinte peut, comme nous l'avons vu, mener à une potentielle morbidité maternelle et infantile et à des coûts médicamenteux²⁰.

Les références médicales opposables¹⁰ concernant les antidépresseurs précisent que les antidépresseurs ne sont pas l'unique traitement de la dépression. Les patients déprimés doivent être pris en charge à l'aide d'un soutien psychologique structuré et peuvent bénéficier de psychothérapies. La dépression et les troubles anxieux étant des états chroniques et récurrents, ils nécessitent un traitement au long cours⁴⁰.

4.2. Traitement non pharmacothérapeutiques

En premier lieu, une bonne hygiène de vie est conseillée (pas d'alcool, pas de tabac, pas de drogues illicites, diminuer la consommation de café et pratiquer régulièrement des exercices physiques)^{13,29}. L'hygiène de vie étant directement reliée à l'attachement entre la mère et son fœtus²⁹, promouvoir ce lien mère fœtus pourrait améliorer leur hygiène de vie.

Une intervention psychothérapique d'accompagnement, non spécialisée (écoute, conseils en fonction des situations, explication des symptômes)¹³, le soutien du partenaire, du milieu social, de l'environnement ainsi qu'une psychothérapie cognitive ou interpersonnelle, représentent les approches privilégiées, mais elles ne fonctionnent pas toujours, surtout si la dépression est sévère^{19,41}. Les deux psychothérapies les plus communément utilisés sont la psychothérapie interpersonnelle (PIP), laquelle cible l'amélioration des relations sociales et l'aide à la gestion des petits tracas quotidiens et la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) qui a pour but d'ajuster les comportements et les pensées dysfonctionnelles et en particulier la dépréciation de soi⁴².

Les traitements non pharmacologiques tels que la thérapie comportementale semblent efficaces au long cours pour diminuer la sévérité des symptômes, induire une rémission et éviter une dépression post-partum chez une femme dépressive¹⁸.

L'utilisation de la TCC pendant la grossesse a considérablement amélioré l'humeur après 16 semaines⁴². Quant à la TCC, son efficacité n'a pas été démontrée pour la dépression durant la grossesse⁴².

4.3. Les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine

Nous parlerons des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) pour désigner les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA).

Bien que mieux tolérés par rapport aux anciens antidépresseurs, les IRS sont régulièrement pointés du doigt pour différentes raisons : tout d'abord, des effets indésirables non négligeables sur la libido, un syndrome de retrait puis une augmentation du taux de suicide, des effets néonataux ainsi qu'une possible augmentation du risque de malformations majeures avec la paroxétine.

4.3.1. Consommation

La prescription d'IRS augmente depuis une dizaine d'années au détriment des antidépresseurs tricycliques^{40,43}. Les IRS occupent aujourd'hui 81% du marché d'antidépresseurs au Canada en 2003⁴⁴ et 76% en France en 2001⁸.

Ils sont bien mieux tolérés que les autres antidépresseurs ce qui explique en grande partie leur suprématie actuelle.

4.3.2. Mécanisme d'action

Les IRS, de part leur définition, ont pour cible la sérotonine. Certains d'entre eux exercent aussi une activité sur d'autres neurotransmetteurs tels que la noradrénaline et la dopamine⁴⁵ (cf. tableau III).

Les IRS bloquent immédiatement le transport neuronal de la sérotonine (5-HT) et provoquent une réponse secondaire complexe. L'augmentation de la disponibilité de sérotonine au niveau de la synapse stimule un grand nombre de récepteurs sérotoninergiques post-synaptique. Un mécanisme de rétrocontrôle négatif (intervention de l'autorécepteur 5-HT₁) émerge rapidement pour restaurer un équilibre. Des traitements répétés mènent graduellement (sur plusieurs semaines) à ralentir cette régulation et à désensibiliser le mécanisme des autorécepteurs avec un

retour ou une augmentation de l'activité pré synaptique, de la production et de la libération de sérotonine.

L'effet antidépresseur est dû à un ensemble de récepteurs post-synaptiques (5-HT_{2A}) qui augmentent la transmission sérotoninergique et contribuent à rehausser l'humeur et l'effet anxiolytique de cette classe de médicaments.

4.3.3. *Pharmacocinétique*

Les IRS sont des molécules liposolubles et de petit poids moléculaire (inférieur à 500), ce qui facilite leur passage à travers le placenta et expose le fœtus à leurs effets^{46,47}.

La fixation protéique, chez les adultes, est importante (80 à 98 %⁴⁷) sauf pour la venlafaxine (27 %⁴⁷). La fixation aux protéines fœtales étant plus faible, on peut s'attendre à une augmentation de la fraction libre (active) des IRS et donc à une augmentation des effets et de la toxicité des IRS⁴⁶. Les nouveau-nés possèdent peu de graisse mais une grande quantité d'eau. Ainsi, le volume de distribution apparent des molécules liposolubles (cas des IRS) est diminué⁴⁶.

Les IRS sont métabolisés au niveau hépatique par divers cytochromes (cf. tableau III). Certains d'entre eux se transforment en métabolite actif dont la demi-vie est doublée⁴⁵. Chez les nouveau-nés, la métabolisation hépatique est diminuée car ils possèdent 50 à 70 %⁴⁶ d'enzymes en moins. Ils ont aussi une élimination rénale plus faible. La clairance fœtale d'élimination du médicament atteint le tiers de celle des adultes⁴⁸.

En résumé, les nouveau-nés risquent d'accumuler les IRS et d'être plus longtemps exposés à leurs effets.

Tableau III - Pharmacologie et pharmacocinétique des IRS

IRS	Autre cible que la sérotonine ⁴⁹	Demi-vie (métabolite actif) (h) ⁴⁵	Cytochrome de métabolisation	Elimination totale en 5 demi-vies (métabolite) (jour)
Fluoxétine	Récepteur 5HT _{2c} (Noradrénaline Dopamine)	50 (240)	3A3/4	10,4 (50)
Paroxétine	Récepteur muscarinique Noradrénaline	22	2D6	4,6
Sertraline	Dopamine	24 (65)	3A3/4	5 (13.5)
Citalopram	Récepteur H1 (histamine)	36	2C19	7,5
Fluvoxamine	Récepteur NMDA	15-20	1A2 ? 3A3/4	4,2
Venlafaxine	Noradrénaline et à forte dose : Dopamine	5 (11)	2D6 ?	1 (2,3)

4.3.4. Indications

Les indications des IRS se sont élargies depuis leur mise sur le marché (1988 pour le 1^{er}). Il existe quelques nuances entre l'Amérique du nord et la France (cf. tableau IV). La dépression est la principale indication des IRS. Les autres indications sont représentées par les troubles anxieux quels qu'ils soient.

Tableau IV - Indications des IRS en France et en Amérique du Nord

Dénomination commune internationale	Indications en France ⁵⁰	Indications en Amérique du nord ⁵¹
ISRS		
Paroxétine	Episodes dépressifs majeurs Attaques de panique Troubles obsessionnels compulsifs Trouble d'anxiété sociale ou phobie sociale Trouble d'anxiété généralisée	
Fluoxétine Sertraline Fluvoxamine	Episodes dépressifs majeurs Troubles obsessionnels compulsifs	Episodes dépressifs majeurs Troubles obsessionnels compulsifs + Attaques de panique
Citalopram	Episodes dépressifs majeurs Attaques de panique	Episodes dépressifs majeurs Attaques de panique + Troubles obsessionnels compulsifs
IRSNA		
Venlafaxine	Episodes dépressifs majeurs Prévention des récives dépressives	Episodes dépressifs majeurs Trouble d'anxiété généralisée

4.3.5. *Effets indésirables*

Le profil d'effets indésirables des IRS est différent et plus favorable que les anciens antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase). Les principaux effets indésirables incluent des effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements), céphalées et des dysfonctions sexuelles ⁴⁵ et touchent 5 à 30 % des patients.

Tous les IRS ont causé des symptômes de retrait ⁴³. Entre 35 et 85 % des personnes qui interrompent brusquement leur prise d'IRS éprouvent des symptômes de sevrage ⁵². Une large gamme de symptômes ont été décrits (réactions gastro-intestinales, paresthésie; cf. tableau V). Plusieurs de ces réactions peuvent se confondre avec une aggravation clinique des symptômes de dépression ⁴⁵.

Certains symptômes sont non spécifiques (insomnie, agitation...) et apparaissent généralement deux jours après la dernière dose et durent 10 jours en moyenne ^{2,43}. Dans le cas de médicaments à action brève (paroxétine et venlafaxine), ces symptômes peuvent apparaître quelques heures après l'interruption ou la diminution de la dose ⁵².

Le terme syndrome "de retrait" ou "d'interruption" est plus adéquat que le terme "de sevrage" puisque ce dernier implique une addiction ou dépendance, et les antidépresseurs ne sont pas considérés comme tel ²⁵. La notion de pharmacodépendance du DSM IV a été redéfinie sous l'impulsion des sociétés pharmaceutiques. Selon la nouvelle définition, la dépendance physique découlant de la tolérance aux médicaments ne serait pas suffisante en soi pour conclure à une "dépendance". Il faudrait également qu'un patient manifeste un comportement "abusif" ou toxicomane. Étant donné que la majorité des patients qui prennent des ISRS observent fidèlement les doses qui leur sont prescrites, on ne peut parler de surconsommation; par conséquent, au sens même de cette définition, il est impossible qu'un patient soit dépendant, et ce, même s'il est difficile ou impossible d'interrompre le traitement en raison de symptômes de sevrage qu'il éprouve ⁵².

Un syndrome sérotoninergique peut apparaître dans les jours qui suivent l'introduction du traitement ou lors d'un surdosage, notamment en cas d'association avec d'autres médicaments. Il ne semble pas exister de liens entre la sévérité clinique de ce syndrome et la dose suspectée ingérée ou la concentration d'IRS. Deux auteurs

(Sternbach puis Hegerl ⁵³) ont successivement permis d'établir une échelle spécifique pour évaluer la présence et la sévérité des symptômes lors d'une hyperstimulation sérotoninergique (cf. tableau V).

Les caractéristiques des effets cliniques de l'hyperstimulation sérotoninergique et les problèmes d'adaptation suite à l'interruption d'un IRS ont été bien étudiés chez les adultes ^{43,54}. Toutefois, des symptômes cliniques non spécifiques, comme vertige, nausée, trémulation, anxiété ou insomnie du syndrome de retrait des ISRS sont communs au syndrome sérotoninergique ce qui rend la différenciation de ces deux syndromes difficile ⁵⁴ (cf. tableau V).

Tableau V – Comparaison du syndrome de retrait et du syndrome sérotoninergique

Catégorie des symptômes	Symptômes de retrait des IRS ^{28,43}	Syndrome sérotoninergique ^{28,53}
Système nerveux central	Irritabilité Anxiété Céphalées Vertiges, étourdissements	Désorientation, confusion Vertiges, étourdissements
Sommeil / énergie	Insomnie (cauchemars, excès de rêves) Fatigue	
Système gastro-intestinal	Nausée Diarrhée Vomissements	Diarrhée
Motricité	Trémulation Démarche instable	Akathisie Trémulation Myoclonie Hyperréflexie Incoordination motrice
Système somatique		Transpiration Hyperthermie
Sensations	Sensations de choc Paresthésie Troubles visuels	
Système cardio-vasculaire		Tachypnée Tachycardie Hypertension

5. IRS et grossesse

En considérant le côté éthique, il est évident que la plupart des études concernant l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse accusent de sérieuses lacunes pour ce qui est de la puissance, de la conception et du suivi ⁵⁵. Il n'est pas éthique de mener un essai randomisé en double aveugle d'un traitement chez les

femmes enceintes⁵⁶. On ne peut courir le risque de ne pas traiter une femme atteinte d'une maladie mentale qui en aurait besoin. Le recrutement des femmes enceintes dans une étude prospective est difficile car la grossesse est une période transitoire non prévisible. Le recrutement est d'autant plus difficile si la période d'observation correspond au 3^{ème} trimestre. La période de suivi doit se faire sur une longue durée pour obtenir une puissance suffisante.

Ainsi, les études qui peuvent fournir la plus grande qualité d'information à propos des manifestations sont les études de cohortes prospectives⁵⁰, bien que les études rétrospectives soient plus faciles à réaliser.

5.1. Attitude des femmes / Inquiétudes

Les femmes avec antécédent de dépression majeure, traitées avec un antidépresseur en continu s'interrogent quant à la sécurité de ce dernier au cours de la grossesse. Certaines consultent avant la conception, d'autres se présentent très tôt en cours de grossesse pour connaître la possibilité de changer ou d'arrêter leur traitement antidépresseur.

Certaines arrêtent d'elle-même leur traitement. Or, de nombreuses informations chez des populations non gravides indiquent que l'arrêt d'un traitement continu d'antidépresseur est associé à un risque accru de rechute ; et ce, d'autant plus que la dépression est de plus en plus reconnue comme un état chronique et récurrent nécessitant un traitement au long cours^{35,40}.

De même les femmes enceintes avec antécédent de dépression majeure sont plus à risque de rechute, particulièrement dans le cas où l'antidépresseur est arrêté^{18,23,39}. Plus l'arrêt du traitement antidépresseur est proche de la conception, plus le taux de rechute est élevé (jusqu'à 75%) et précoce^{18,31}.

Les femmes dépressives ou anxieuses ayant poursuivi leur traitement par antidépresseur tout au long de leur grossesse peuvent voir émerger des symptômes secondairement à la chute du taux d'antidépresseur dans le sang⁵⁷. Cette diminution est certainement le résultat d'une augmentation du volume plasmatique associé à la grossesse au 3^{ème} trimestre, ou d'une augmentation de l'activité enzymatique des microsomes hépatiques et du taux de clairance rénale^{35,57}. Ainsi, les doses peuvent être augmentées chez 70% des parturientes pour conserver une efficacité clinique³⁵.

5.2. Effet des médicaments sur le fœtus

D'une manière générale, la prise de psychotropes pendant la grossesse pourrait avoir quatre types d'effets indésirables sur le fœtus ²⁰ :

- Avortement spontané relié à une exposition au 1^{er} trimestre
- Effets tératogènes augmentant le risque de malformation congénitale, généralement suite à une exposition au cours du 1^{er} trimestre;
- Toxicité néonatale et syndrome de retrait : habituellement reliés à une exposition lors du 3^{ème} trimestre;
- Effets comportementaux : plus difficiles à caractériser et se manifestant par des problèmes tardifs sur le comportement et le développement chez l'enfant.

5.3. Effets d'une exposition au premier trimestre de grossesse

Une légère augmentation des taux d'avortements spontanés a été rapporté dans plusieurs études suite à la prise d'antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse ^{18,19,31}. Toutefois, d'autres facteurs (la dépression, la consommation de tabac, ...) ont contribué à augmenter ce risque ¹⁸.

Les IRS passent la barrière placentaire ^{35,58} mais leur utilisation au cours du 1^{er} trimestre de grossesse n'a pas été associé à une augmentation de malformations majeures ^{1,20,21,28,39,40,59-61}.

On possède la plus grande quantité d'informations avec la fluoxétine et la paroxétine ^{18,19,62,63}. Un total de presque 1500 enfants de mères exposées à la fluoxétine au premier trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de tératogenèse ⁶². Toutefois, une étude a montré que la proportion d'enfants présentant au moins trois malformations mineures était significativement augmentée dans le groupe exposé à la fluoxétine par rapport au groupe contrôle bien qu'aucune anomalie ne se répète et puisse être caractérisée. Les enfants avec trois malformations mineures ou plus sont plus à risque de présenter une malformation majeure associée ¹.

Un total de plus de 1100 enfants exposés à la paroxétine au 1^{er} trimestre de la grossesse ^{62,64} n'a pas non plus montré d'augmentation du risque de malformations

majeures. Toutefois, concernant la paroxétine, une étude récente réalisée par le laboratoire GSK révèle une possible augmentation du risque de malformations majeures (en particulier cardiaque) chez les nouveau-nés de mère traitée au 1^{er} trimestre de grossesse^{65,66}. Ces résultats étant discordants avec les études antérieures, une nouvelle évaluation des résultats est en cours pour pouvoir conclure.

Les données sur les autres IRS (citalopram, paroxétine, sertraline, fluvoxamine, venlafaxine) confirment ces résultats mais sont insuffisants pour exclure tout risque (un total de 94 femmes exposées pour la fluvoxamine, 150 pour la venlafaxine, 93 pour la sertraline, et 375 pour le citalopram)⁶².

5.4. Issues néonatales défavorables

La toxicité néonatale ou syndrome néonatal se rapporte à une gamme de symptômes physiques et comportementaux observés dans une période néonatale précoce qui est attribuée à l'exposition de médicament pendant ou proche de l'accouchement.

5.4.1. Définitions

Les issues néonatales défavorables qui suivent la prise d'IRS au cours du troisième trimestre de grossesse sont représentées par trois ensembles d'observations chez les nouveau-nés :

- une naissance pré terme

La prématurité est définie comme un accouchement à moins de 37 semaines de gestation (et d'au moins 20 semaines).

- des paramètres de croissance anormaux pour l'âge gestationnel (taille, poids)

Un nouveau-né considéré comme petit pour l'âge gestationnel (PAG) est défini comme ayant un poids plus petit que le 10^{ème} percentile ; inversement, un nouveau-né considéré comme gros pour l'âge gestationnel (GAG) a un poids plus gros que le 90^{ème} percentile, selon les courbes de croissances⁶⁷. Une autre définition est plus souvent utilisée, mais elle est bien moins précise. Il s'agit de considérer comme petit poids un nouveau-né dont le poids est inférieur à 2500 grammes.

- des manifestations néonatales ou difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine.

Différents termes sont employées dans les publications, on parle de complications, de difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine, de manifestations, ou de syndrome des nouveau-nés reliés aux IRS. J'utiliserai les termes de "manifestations néonatales" et de "difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine".

Cette détresse néonatale associée à une exposition en fin de grossesse est définie par un ensemble de symptômes ou signes cliniques rapportés au niveau de différents systèmes (système nerveux central, système respiratoire, système digestif...).

Une des principales conséquences de ces complications est l'admission en soins spéciaux de type II ou III, respectivement Soins Intermédiaires (ST) ou Soins Intensifs (SI) quelle que soit la durée.

5.4.2. *Les études existantes*

Concernant ces manifestations, 12 cas rapportés et 2 séries de cas ont décrits quelques 150 cas de nouveau-nés²⁸. Le 1^{er} cas de manifestations a été identifié 5 ans après la première mise sur le marché des ISRS (1988), ce qui est relativement récent. L'IRS rapporté le plus souvent comme étant la cause de manifestations néonatales est la fluoxétine (loin devant les autres IRS), certainement du fait de sa plus grande utilisation.

Nous avons identifié 12 études de cohortes (cf. annexe 1). En cumulant les données de ces 12 études, on calcule près de 1300 nouveau-nés qui ont été exposés à un IRS en fin de grossesse^{1,2,21,38,40,54,61,68-71}.

Parmi ces 12 études, 2 sont prospectives mais non contrôlées^{58,68}, 2 sont basées sur des registres^{61,71}, 2 sont rétrospectives et contrôlées^{2,40} et 6 sont prospectives et contrôlées^{1,21,38,54,69,70}. Dans la plupart de ces études, le groupe exposé est exposé au moins pendant tout le 3^{ème} trimestre. Les 8 études^{1,2,21,38,40,54,69,70} d'intérêt regroupent 454 nouveau-nés exposés et 397 nouveau-nés non exposés. Malgré ces nombreuses expositions, les données ne sont pas complètes pour préciser ces manifestations.

Les deux études prospectives non contrôlées ^{58,68} permettent de donner une idée du taux de nouveau-nés présentant une manifestation, mais ne permettent pas de comparaison.

Les deux études ^{61,71} basées sur le recueil de données à partir d'un registre de naissance, bien qu'ayant un effectif défilant toute concurrence, montrent certaines lacunes en ce qui concerne les caractéristiques de la mère (pathologies et traitements intercurrents, statut psychiatrique, habitudes de vie) ne permettant ainsi pas d'ajuster les résultats en fonction. Elles sont limitées à lister les manifestations sans préciser d'autres informations utiles telles que le délai de survenue, la durée des manifestations et d'hospitalisation.

Parmi les huit études restantes, cinq ^{1,2,38,54,69} sont particulièrement informatives car elles définissent les manifestations néonatales. Le groupe contrôle est constitué de mères non traitées par un IRS, sauf dans trois études ^{1,2,38} dont le groupe contrôle est constitué de mères exposées précocement à un IRS (uniquement au cours du 1^{er} et 2^{ème} trimestre de grossesse). Dans les deux cas, le facteur de confusion "statut psychiatrique de la mère" n'est pas pris en compte et l'étude ne permet ainsi pas de dissocier les effets du médicament et ceux de la pathologie. Dans le 1^{er} cas, on occulte complètement le fait que la pathologie psychiatrique de la mère a un impact sur le nouveau-né. Dans le 2^{ème} cas, il est fort probable que les mères traitées au 3^{ème} trimestre avaient une dépression plus sévère qui aura nécessité un traitement pendant toute la grossesse. Ces études manquent de puissance du fait de leur petites tailles, hormis celle de Chambers et al ¹.

5.4.3. *Manifestations néonatales*

Ces études rapportent une augmentation significative du taux de manifestations néonatales dans le groupe exposé (22 à 85%) par rapport au groupe contrôle (9 à 45 %) ^{1,2,38,54,69}, que ce soit avec tous les IRS ensemble ou avec chaque IRS pris séparément ²⁸. La paroxétine et la fluoxétine sont rapportés plus fréquemment que les autres IRS dans les études et dans la base de données des effets indésirables ²⁸. Elles sont certainement plus fréquemment utilisées ou alors, peut-être qu'elles sont réellement plus toxiques que les autres molécules. La sévérité, la durée et le délai des symptômes ne sont pas toujours précisés (cf. annexe1).

La majorité des cas ou études concernant ces manifestations néonatales rapporte des symptômes très divers (cf. tableau VI).

Tableau VI -Symptômes observés dans les études et cas rapportés

Items	Symptômes retrouvés dans les études	Symptômes retrouvés dans les cas rapportés
Symptômes fréquents	Détresse respiratoire ^{2,21,38,61,68,69} Hypertonie musculaire ^{54,68,69} Trémulations ^{21,54,69,70} Tachypnées ^{68,69} Score d'Appgar diminué ^{40,61} Score d'Appgar diminué à 10 min ⁵⁴	Hypertonie musculaire ^{3,4,72,73} Tachypnée ^{3,74} Fatigue ^{72,75} Irritabilité ^{3,4,72} Agitation ^{3,72,73} Enervement ^{3,4,74} Hypoglycémies ^{4,72}
Symptômes peu fréquents ou controversés	Fatigue ^{68,70} Hyper bilirubinémie ^{2,38,68} Age gestationnel diminué ^{1,2,40,61,68 *} Poids de naissance diminué ^{1,40,61,68,72 &} Poids de naissance augmenté ⁶¹ Diminution de la taille ^{1 §} Hypoglycémie ³⁸ Agitation ³⁸	Pleurs incessants ³ Frissons ³

* Dans d'autres études ^{21,54,68,69,71} la diminution n'était pas significative et elle n'était pas observée dans la plupart des cas rapportés ^{3,4,72,74,75} ou n'était simplement pas observée.

& Cette diminution disparaît quand elle est rapportée à l'âge gestationnel ^{1,40} à la variation du poids de la mère ou à la consommation d'alcool après analyse de modèles de régression linéaire ¹ éliminant tout lien avec la période d'exposition à l'ISRS. Des études ne rapportent aucune diminution significative du poids de naissance ^{21,54,68-70}.

§ Malgré ajustement de ce paramètre à l'âge gestationnel ¹

Les difficultés respiratoires vont d'une faible congestion des voies supérieures et d'une tachypnée transitoire à la cyanose nécessitant une oxygénothérapie, ou une intubation ²⁸. Deux études convergent sur l'idée que la détresse respiratoire du nouveau-né est un symptôme spécifique lors du retrait d'un ISRS ^{2,61}. Très récemment, une association entre la prise d'ISRS par la mère au 3^{ème} trimestre de grossesse et une hypertension pulmonaire néonatale a été observée ⁷⁶. Cette manifestation semble être expliquée par différents mécanismes. Les ISRS s'accumulent au niveau pulmonaire. Or, la sérotonine est vasoconstrictrice, stimule la prolifération des cellules des muscles lisses des poumons mais inhibe aussi un agent vasodilatateur, le monoxyde d'azote ⁷⁶.

5.4.4. Autres issues néonatales défavorables

Les taux de prématurité rapportés varient de 10 à 20 % pour le groupe traité versus 3 % à 5 % pour le groupe témoin ^{1,2,40,61,71}. Lorsque cette information est

disponible, l'âge gestationnel est diminué d'une semaine en moyenne^{40,70}. On notera toutefois que deux études^{21,38} ont montré un taux de prématurité diminué dans le groupe exposé comparé au groupe contrôle.

La plupart des études ne rapportent pas de variation de la taille des nouveau-nés

Les nouveau-nés de mères traitées par ISRS pendant le dernier trimestre de grossesse se voient plus fréquemment admis aux soins intensifs^{1,2,21,68}. Les taux d'admission en soins spécialisés varient de 10,6 à 30,4 % pour le groupe exposé à un ISRS versus 0 à 6,3 % pour le groupe non exposé^{1,21,68}. Deux études rapportent même que toutes les mères des enfants admis aux soins intensifs avaient pris des antidépresseurs au cours du troisième trimestre mais les études étaient de petite taille^{21,68}.

Les complications ne sont pas forcément associées à un rallongement de la durée d'hospitalisation^{2,69} chez ces nouveau-nés.

5.5. Effets comportementaux

Selon la revue de Gentile S.³⁶, les études suggérant qu'une exposition à un ISRS *in utero* n'a pas d'effets indésirables sur le développement comportemental des enfants sont beaucoup plus nombreuses (7 études regroupant 259 enfants âgés de 0 à 72 mois) et mieux conduites du point de vue de la méthodologie que les études suggérant des effets indésirables potentiels (2 études regroupant 81 enfants âgés de 6 à 40 mois). Cependant, les tests utilisés pour mesurer les fonctions cognitives, sociales et émotionnels ne sont pas toujours adaptés aux jeunes enfants dont la durée d'attention est moindre³⁶. Ces données n'excluent donc pas de façon unanime les possibles répercussions à long terme sur le neurodéveloppement des enfants exposés à un ISRS³⁶.

5.6. Syndrome de retrait ou syndrome sérotoninergique ?

La polémique persiste en ce qui concerne le diagnostic de ces manifestations néonatales⁷⁰. La majorité des études ou cas rapportés parlent de symptômes de retrait tandis que certains auteurs parlent de symptômes de toxicité sérotoninergique^{54,77}. Ces deux ensembles de symptômes sont difficilement différenciables. Ce diagnostic

différentiel est d'autant plus difficile chez les nouveau-nés que toutes les données d'évaluation et de différenciation de ces deux syndromes sont réalisées chez les adultes et peuvent par conséquent ne pas être transposables aux nouveau-nés ⁵⁴.

Il est fort probable que les deux soient présents puisque certaines manifestations sont plus retardées que d'autres ; à moins que ce ne soit dû aux différentes demi-vies des IRS. La paroxétine a été associée à des symptômes d'interruption brusque plus sévères que les autres IRS ²⁵. Les explications de l'association fréquente de signes néonataux avec la paroxétine incluent qu'elle ²⁸.

- est l'ISRS avec le plus d'affinité pharmacologique pour le "transporteur" de la sérotonine,
- a la plus grande activité muscarinique des ISRS (similaire aux antidépresseurs TC, lesquels donne une montée de "cholinergique overdrive" au sevrage),
- a la plus courte demi-vie,
- n'a pas de métabolites actifs, lesquels pourraient fournir un tampon contre le sevrage.

La fluoxétine, quant à elle, a :

- la demi-vie la plus longue des ISRS
- sa demi-vie prolongée par la norfluoxétine (métabolite actif)
- montré des taux dans sang du cordon équivalent à ceux trouvés chez les adultes ⁵⁴.

Ainsi, il est suggéré que les nouveau-nés exposés à la fluoxétine présentent des signes de toxicité à l'ISRS comparables aux effets indésirables des ISRS chez l'adulte ²⁸ tandis, que ceux exposés à la paroxétine présentent des signes de retrait brusque.

Le syndrome de retrait chez les adultes survient plutôt dans les 2 à 3 jours suivant l'arrêt du traitement, voire dans les heures suivant l'arrêt pour les molécules à demi-vie courte. Chez un nouveau-né dont la métabolisation est plus lente et la clairance fœtale d'élimination d'un médicament est approximativement le tiers de celle des adultes ⁶⁸, ce délai devrait logiquement être rallongé, à moins que d'autres mécanismes interviennent. Le syndrome sérotoninergique survient aussi dans les 2 à 3 jours après l'instauration d'un traitement ou un surdosage chez l'adulte. Il devrait être présent dès la naissance chez les nouveau-nés. Certains auteurs penchent plutôt pour

un syndrome sérotoninergique quand les symptômes surviennent dans les 12 heures^{58,78}.

Pour les nouveau-nés, une seule étude² a observé une résolution des symptômes en 48 heures mais aucune autre étude n'a décrit le moment de survenue des symptômes ni leur durée. Seuls les cas rapportés décrivent un début des symptômes dans les cinq premiers jours de vie du nouveau-né et une durée moyenne de 10 jours (de 3 à 23 jours) ; la médiane étant de 8,5 jours^{3,72}. Dans une étude récente⁷⁸, la sévérité maximale des symptômes a été observée à 48h. Dans ce cas, c'est donc un syndrome de retrait plutôt qu'un syndrome sérotoninergique qui semble être identifié.

Cette polémique requiert un aspect important puisque certains cliniciens peuvent être tentés de donner de faibles doses de l'agent en cause pour contrecarrer les symptômes de retrait ce qui risquerait d'aggraver les symptômes s'il s'agit en fait d'un syndrome sérotoninergique.

Peu de choses sont connues à propos de la psychopharmacologie néonatale. Parce que le comportement néonatal est façonné par une multitude de variables, (santé maternelle, santé fœtale, caractéristiques du travail et de l'accouchement, tempérament de l'enfant, problèmes médicaux néonataux, et médication maternelle ou consommation de drogues illicites), de grands essais contrôlés sont nécessaires pour établir une association entre ces variables et le syndrome des nouveau-nés reliés à un ISRS²⁸.

POPULATION ET METHODE

1. Présentation de l'étude

1.1. Objectifs de l'étude

1.1.1. Objectifs principaux

Préciser la symptomatologie des manifestations néonatales en terme de nature et gravité chez les nouveau-nés exposés en fin de grossesse à un des antidépresseurs étudiés.

Préciser les délais et les durées reliées à ces différentes complications.

1.1.2. Objectifs secondaires

Comparer les taux de prématurité, les taux d'admission en soins spécialisés et les taux de manifestations néonatales chez des nouveau-nés exposés à des antidépresseurs IRS pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse ou proche du terme (deux semaines avant l'accouchement) aux taux observés chez des nouveau-nés non exposés.

Préciser une potentielle relation entre ces complications et les caractéristiques des antidépresseurs (type, dose, durée).

1.2. Design de l'étude

1.2.1. Type d'étude

ENTrAID (Effets Néonataux suite au Traitement par Antidépresseur IRS proche de la Délivrance) est une étude observationnelle ou plus précisément, une étude de cohorte rétrospective contrôlée et monocentrique.

1.2.2. Source de recrutement de l'échantillon et période de l'étude

Nous avons recensé les femmes ayant accouché d'un enfant viable entre janvier 2002 et juillet 2004 au CHU Sainte Justine. Nous avons choisi cette période pour deux raisons. Nous avons comme date butoir la diffusion de santé canada en août 2004 et nous voulions inclure un nombre suffisant de patientes.

1.2.3. Lieu d'étude

Le CHU Sainte Justine de Montréal est un hôpital pédiatrique et mère enfant. Il joue un rôle prépondérant dans la coordination du réseau des services de santé du Québec en pédiatrie et en périnatalogie. Sa vocation est d'améliorer la santé des enfants, des adolescents et des mères du Québec. De plus, il est affilié à l'université de Montréal et est reconnu pour son enseignement aux professionnels de la santé et pour ses activités de recherche.

Il comprend 325 lits et 98 berceaux et environ 3000 naissances annuelles.

L'hôpital présente des soins néonataux de tous les niveaux (I à III) sur place.

1.3. Traitements comparés

Les antidépresseurs étudiés sont les IRS ; ils incluent les ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline et citalopram) et un IRNA (venlafaxine). Les antidépresseurs tricycliques et les autres classes d'antidépresseurs ne feront pas l'objet de cette étude.

Il nous a semblé plus adéquat de conserver tous les traitements pris de façon concomitante aux IRS ainsi que les traitements associés (benzodiazépine au besoin) chez les femmes traitées - hormis les autres antidépresseurs - car une proportion non négligeable (un tiers) des mères traitées par un ISRS reçoivent aussi d'autres psychotropes ^{1,39,68}. Ceci nous permettra d'établir un risque dû au traitement des femmes dépressives et/ou anxieuses par IRS en tenant compte de la globalité de leur traitement.

Les IRS ont été retenus pour plusieurs raisons. Du fait des fréquences d'utilisation de ces médicaments et de l'âge de survenue d'une dépression ou d'un

trouble anxieux chez la femme, il n'est pas surprenant que l'utilisation des IRS soit commune au cours de la grossesse ¹⁻⁴.

La venlafaxine est très proche des ISRS, c'est pourquoi nous l'avons retenue. Aucune différence n'a été mise en évidence après comparaison de la venlafaxine aux ISRS ³⁹. De plus, le syndrome de retrait observé avec la venlafaxine apparaît similaire à celui observé avec les ISRS ⁴³.

1.4. Préparation de l'étude

1.4.1. Calcul du nombre de sujets

D'après les études publiées, on compte 22 à 85 % des enfants exposés à un IRS qui présentent des manifestations néonatales ou qui doivent être admis aux soins intensifs néonatales. Dans les études qui comprenaient un groupe témoin, le taux de manifestations néonatales rapporté dans le groupe non exposé variait entre 9 et 45 % ^{1,2,38,54,69}. Comme décrit précédemment, on retrouve une différence similaire pour le taux d'admission en soins spécialisés et le taux de prématurité. L'effectif a été calculé pour détecter une différence du taux de manifestations néonatales de 10% entre le groupe exposé et le groupe non exposé, pour un test bilatéral avec une puissance de 80 % et une erreur alpha de 5%. Chaque sous-groupe devait comprendre 70 patients.

1.4.2. Outils : fiche de recueil et guide de collecte (cf. annexe 2)

Deux fiches de recueil standardisées ont été créées : une pour les données des mères et une pour les données des nouveau-nés. Le guide de collecte de données a été établi pour aider à localiser les informations recherchées par mots-clefs dans les dossiers.

Ces outils ont été élaborés à l'aide des données de la littérature, des variables choisies, de la composition et de l'organisation des dossiers médicaux.

Ils ont été testés sur quatre dossiers (2 mères et 2 nouveau-nés) pour vérifier leur efficacité et la reproductibilité des recueils.

2. Population étudiée

2.1. Critères de sélection du groupe exposé

2.1.1. Critères d'inclusion

Ont été retenus pour l'étude les femmes répondant à chacun des critères suivants :

- Accouchement au CHU Sainte Justine entre janvier 2002 et juillet 2004 d'un enfant viable
- Prise d'au moins un antidépresseur IRS (paroxétine, fluoxétine, sertraline, fluvoxamine, citalopram ou venlafaxine), peu importe l'indication de l'antidépresseur : trouble de l'humeur (dépression) et / ou trouble anxieux
- Prise du traitement antidépresseur pendant le troisième trimestre ou proche du terme de la grossesse (au moins deux semaines avant l'accouchement)
- Prise possible d'autres médicaments hormis ceux listés dans les critères d'exclusion

2.1.2. Critères d'exclusion

- Non parturientes
- Parturientes n'ayant pas accouché au CHU Sainte Justine
- Parturientes ayant eu un avortement spontané (âge gestationnel inférieur à 20 semaines)
- Arrêt de l'IRS dans les deux dernières semaines de grossesse
- Prise d'autres classes d'antidépresseurs (mirtazapine, bupropion, trazodone et antidépresseurs tricycliques) à dose antidépressive dans les deux dernières semaines de grossesse : 75-150 mg/jour pour la nortriptyline, 150-200 mg/jour pour la trimipramine, 150-300 mg/jour pour l'amitriptyline, la clomipramine, la doxépine, l'imipramine et 200-300 mg/jour pour la désipramine.
- Prise régulière de barbituriques (phénobarbital, sécobarbital, butalbital) ou de benzodiazépine dans les deux dernières semaines de grossesse

2.2. Critères de sélection du groupe non exposé

2.2.1. Critères d'inclusion

Seront retenus pour l'étude les sujets répondant à chacun des critères suivants :

- Parturientes
- Ayant accouché CHU Sainte Justine janvier 2002 et juillet 2004 d'un enfant viable
- Prise possible d'autres médicaments hormis ceux listés dans les critères d'exclusion

2.2.2. Critères d'exclusion

- Non parturientes
- Maladie mentale
- Prise régulière dans les deux dernières semaines de grossesse de :
 - * antidépresseur IRS,
 - * antidépresseurs tricycliques,
 - * barbituriques (phénobarbital, sécobarbital, butalbital),
 - * autres classes d'antidépresseurs (bupropion, mirtazapine, trazodone),
 - * benzodiazépines à dose anxiolytique, anticonvulsivante ou hypnotique (tableau VII).

Tableau VII - Benzodiazépines et doses exclusives

Agents	Dose
clobazam	Anxiété : 20-80 mg/jour Épilepsie : 20-30 mg/jour
clonazépam	Désordre panique : 1 mg/jour (max 4 mg/jour) Épilepsie : max 1,5 mg/jour initialement (max 20 mg/jour)
alprazolam	Anxiété : 0,5-4 mg/jour (max 4mg/jour) Désordre panique : 1,5 -10 mg/jour
bromazépam	Anxiété : 6-30 mg/jour
diazépam	Anxiété/sédation/relaxant musculaire : 4-40 mg/jour
chlordiazépoxyde	Anxiété : 15-100 mg/jour
flurazépam	Insomnie : 15-30 mg /jour
lorazépam	Anxiété/insomnie : 2-6 mg/jour (max 10 mg/jour)
nitrazépam	Anxiété/insomnie : 5-10 mg/jour
oxazépam	Anxiété : 30-120 mg/jour Insomnie : 15-30 mg/jour
témazépam	Insomnie : 15-30 mg/jour
triazolam	Insomnie : 0,125-0,25 mg/jour (max 0,5 mg /jour)

2.3. Variables recherchées

Le choix des paramètres est fait en fonction des données de la littérature, de la pertinence des données en rétrospectif et des informations contenues dans les dossiers médicaux.

2.3.1. Variables de caractérisation de la mère

Profil démographique

- Age à l'accouchement
- Poids pré grossesse
- Consommation pendant la grossesse : d'alcool, de tabac (supérieure ou égale à 5 cigarettes par jour) ou de drogues illicites

Profil obstétrical

- Gravité (nombre de grossesses incluant celle en cours)
- Parité (nombre d'enfants nés à plus de 20 semaines)
- Nombre de grossesses à terme
- Nombre d'avortements spontanés
- Nombre d'interruption volontaire de grossesse ou interruption thérapeutique
- Type d'accouchement (vaginal, césarienne, vaginal avec instrument)
- Type d'anesthésie utilisée à l'accouchement (épidurale, rachidienne, locale, générale)
- Complications en cours de grossesse
- Complications au cours du travail
- Indication de césarienne ou forceps

Profil médical

- Antécédents médicaux (asthme, hypertension artérielle, diabète, hypothyroïdie,...)
- Médicaments associés

Profil psychiatrique

- Diagnostic(s) pour lequel l'antidépresseur est pris
- Médicament antidépresseur (type, dose, durée)

2.3.2. Variables de caractérisation des nouveau-nés

Les données concernant les complications ont été recueillies dans les notes d'évolution des infirmières et médecins des dossiers médicaux des nouveau-nés.

Données d'accouchement

- Sexe
- Age gestationnel (prématurité, terme, post-terme)
- Poids de naissance en grammes
- pH du cordon à la naissance
- Score d'Apgar (à 1, 5 et 10 minutes après l'accouchement)
- Malformations mineures ou majeures

Suivi pendant la durée d'hospitalisation

- Lieu d'hospitalisation (pouponnière ou mère enfant, ST ou SI)
- Date de naissance et date de congé (durée hospitalisation en heure)
- Médicaments reçus après la naissance (autre que la vitamine K et l'érythromycine ophtalmique)

2.3.3. Manifestations néonatales observées durant la 1^{ère} semaine de vie

Symptômes cliniques du Système nerveux central

- Irritabilité, énervement
- Mouvements anormaux (trémulations, agitation, myoclonie, convulsions)
- Tonus musculaire (augmenté ou diminué)
- Troubles du sommeil (sommeil agité/insomnie)

Symptômes cliniques du Système respiratoire

- Symptômes marquant une détresse respiratoire
- Type de respiration (libre, ventilation, intubation)
- Tirage des muscles intercostaux

- Apnée/ bradycardie (fréquence cardiaque inférieure à 100 battements/min)
- Tachypnée (fréquence respiratoire supérieure à 60 battements/min)

Symptômes cliniques du Système digestif

- Problèmes gastro-intestinaux (vomissement, diarrhée, nausées, etc....)

Autres symptômes paracliniques

- Hyperbilirubinémie nécessitant une photothérapie
- Tachycardie (fréquence cardiaque supérieure à 170 battements/minutes)
- Hypoglycémie (à J1 : 1,7-5 mmol/L ; après : 2,8 à 5 mmol/L)

En rétrospectif, il ne nous semblait pas pertinent de prendre en compte des problèmes de succion, d'appétit, de pleurs ou de somnolence. Il aurait été impossible d'identifier des nouveau-nés ayant un problème de succion à la naissance, pleurant plus ou dormant plus que d'autres, car il est normal qu'un nouveau-né présente ces trois signes à la naissance.

L'allaitement n'a pas été relevé car, bien que les IRS soient excrétés dans le lait, aucun effet n'a été observé chez les nouveau-nés dont la mère prenaient un de ces médicaments, sauf avec la fluoxétine (cas de colique et d'agitation)^{36,47}. Aucune anomalie neurologique ou du développement n'a encore été observée chez les enfants exposés à des ISRS par le lait maternel¹⁶.

2.3.4. Variables confondantes ou facteurs de confusion

C'est une variable liée à la fois à la variable étudiée et à d'autres variables et pouvant créer une liaison statistique artificielle.

L'exclusion des patientes prenant des psychotropes susceptibles d'entraîner des symptômes de sevrage semblables aux IRS et une analyse statistique prenant en compte l'influence des variables confondantes permettra de minimiser ces biais de confusion.

La prise en compte des variables confondantes nous permettra de mieux interpréter nos données. Un grand nombre de variables confondantes a été retrouvé dans diverses études :

- Age gestationnel
- Âge de la mère (inférieur à 18 ans et supérieur à 35 ans)
- Consommation d'alcool, de tabac, de drogues illicites
- Gain de poids de la mère
- Pathologies intercurrentes de la mère : hypertension artérielle, asthme sévère, hypothyroïdie, diabète.
- Présence ou absence de : prématurité, grossesse multiple, retard de croissance intra-utérin, poly-hydramnios, placenta praevia.
- Type d'accouchement (césarienne versus voie naturelle)

L'interprétation des difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine devra prendre en compte le taux de prématurité, de l'âge de la mère, du type d'accouchement, d'un retard de croissance intra-utérin, d'une grossesse multiple et d'un poly-hydramnios.

L'interprétation du taux de prématurité devra être faite en tenant compte de la consommation de tabac, de drogues illicites, de l'âge de la mère, de la présence d'infection maternelle, de poly-hydramnios, de placenta praevia, de la présence de grossesse multiple, des pathologies de la mère (hypertension, asthme sévère, hypothyroïdie).

L'interprétation du taux d'admission en soins spécialisés devra prendre en compte le taux de prématurité, la consommation de tabac, le petit poids pour l'âge gestationnel et le type d'accouchement.

Les prématurés étant fragiles et immatures, comparé au nouveau-nés à terme, nous les avons étudiés à part.

2.4. Déroulement de l'étude

2.4.1. Sélection et récupération des dossiers

La sélection des dossiers des mères a été réalisée à l'aide du système informatique des archives et celui de la pharmacie (GesPharX ® version 8.0) pour la période de janvier 2002 à juillet 2004. Une première requête, basée sur la recherche d'ordonnances d'antidépresseurs IRS à l'accouchement, a permis de recenser les mères

du groupe exposé. Une deuxième requête a permis d'identifier toutes les mères ayant accouché au CHU Sainte Justine mais ne prenant aucun antidépresseur. Les patientes du groupe témoin ont été sélectionnées de façon aléatoire par pas de 25.

La sélection finale des patientes a été faite en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion (cf. ci-après). Les dossiers des nouveau-nés correspondant aux mères choisies sont ensuite retracés à l'aide du logiciel de pharmacie ou directement dans les dossiers des mères.

2.4.2. Recueil et gestion des données

Les données ont été recueillies par une seule personne à l'aide des outils de recueil standardisés définis ci-dessus. Ceci a permis d'assurer une meilleure uniformité dans le recueil des données.

Les données ont été codées de façon à faciliter leur saisie informatique et leur analyse. La saisie s'est faite sur un tableau de données Excel (Windows Microsoft 2003), puis une vérification de cette saisie et de la cohérence des données a été effectuée.

3. Analyse statistique

L'analyse des données a été effectuée à l'aide de SPSS (SPSS 8.0, Inc., Chicago). Pour les grossesses multiples, nous avons conservé seulement un jumeau sur les deux pour éviter les problèmes d'appariement de variables.

3.1.1. Description

Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide de leur fréquence et de leur pourcentage (calculé par rapport aux réponses fournies).

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de médiane, de moyenne et d'écart type.

3.1.2. Comparaison

L'allure de la distribution et la comparaison des moyennes et médianes des variables continues nous ont permis de choisir le test adéquat.

Les variables à l'étude ont été comparées entre les deux groupes en utilisant le test t de Student ou le test de Mann and Witney (MW) (en cas de distribution asymétrique) pour les variables continues et le χ^2 ("Chi deux") ou le test exact de Fisher pour les variables discrètes.

3.1.3. Recherche de facteurs explicatifs

Des analyses de régression logistique pour le taux de complications néonatales, le taux de prématurité et le taux d'admission en soins intensifs ont permis d'obtenir des OR ajustés.

L'ajustement a été fait sur les facteurs de confusion connus dans la littérature et ressortant des analyses univariées (valeur de p égale ou inférieure à 0,15).

4. Accords et autorisation (cf. annexe 3)

Autorisation de la direction des services professionnels pour l'analyse des dossiers de patients archivés datée du 7 mai 2004.

Accord du comité d'éthique de recherche du CHU Sainte Justine daté 9 décembre 2004.

RESULTATS

1. Données générales

Nous avons inclus 166 mères réparties pour 76 d'entre elles dans le groupe traité et 90 dans le groupe témoin, ainsi que leurs 170 nouveau-nés (79 dans le groupe traité et 91 dans le groupe témoin). Nous avons répertorié trois grossesses multiples dans le groupe traité et une grossesse multiple dans le groupe témoin.

1.1. Caractéristiques des mères

Les caractéristiques des mères sont résumées dans le tableau VIII. Les mères des deux groupes sont comparables en ce qui concerne, l'âge, les antécédents obstétricaux et la plupart des pathologies chroniques concomitantes (le diabète, l'hypertension artérielle et l'hypothyroïdie). Elles diffèrent au niveau des habitudes de vie –alcool, tabac, drogues illicites-, de la proportion d'asthme et de migraine. Au niveau gynéco-obstétrical, les césariennes sont plus fréquentes dans le groupe traité que dans le groupe non traité, par contre, l'accouchement par voie vaginale avec l'aide d'instrument est plus fréquent chez les mères non traitées comparé aux mères traitées.

Tableau VIII - Caractéristiques démographiques des mères.
(n (%); & Moyenne (écart-type) (min-max))

Variables	Groupe contrôle N=90	Groupe traité N=76	p
Age (années)	30,2 (5,6) ^{&} (18-44)	31,2 (5,9) ^{&} (20-43)	NS
Tabac (≥ 5 cigarettes/jour) §	13,3	36,8	0,002
Alcool &	1,1	13,2	0,003
Drogue illicite §	1,1	9,2	0,003

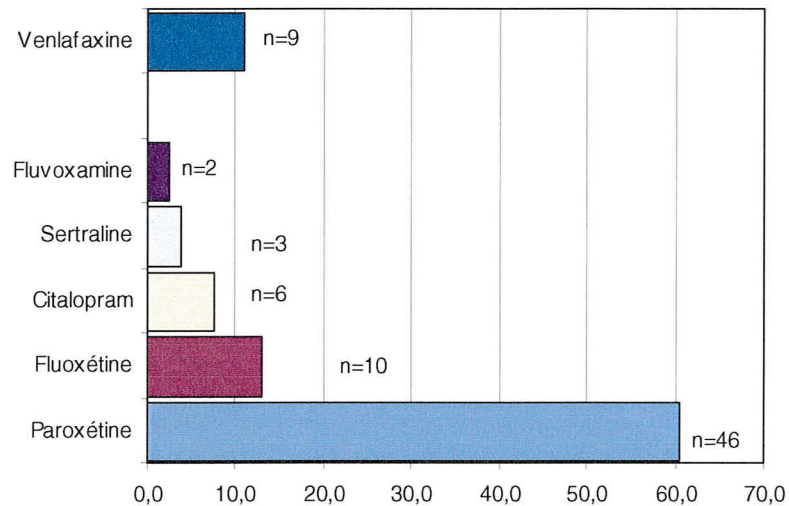
§ 4 données manquantes & 15 données manquantes § 5 données manquantes

Tableau IX - Caractéristiques médicales et obstétricales des mères. n (%);

Variables		Groupe contrôle N=90	Groupe traité N=76	p
Gravidité	• Primipares	21 (23,3)	16 (21,1)	NS
	• Multipares	69 (76,7)	60 (79,9)	
Rupture prématurée et prolongée des membranes		4 (4,4)	9 (11,8)	NS
Césarienne		1 (1,1)	24 (31,6)	<0,001
Hypertension		2 (2,2)	5 (6,6)	NS
Diabète		3 (3,3)	4 (5,3)	NS
Hypothyroïdie		2 (2,2)	6 (7,9)	NS
Asthme		5 (5,6)	15 (19,7)	0,005
Migraine		1 (1,1)	9 (11,8)	0,006

Parmi les 76 mères traitées, la majorité recevait de la paroxétine, un quart prenait de la fluoxétine ou de la venlafaxine et les 15 % restant prenaient du citalopram, de la sertraline ou du fluvoxamine (cf. figure1).

Figure 1 - Proportion d'IRS pris par les mères traitées (N=76)



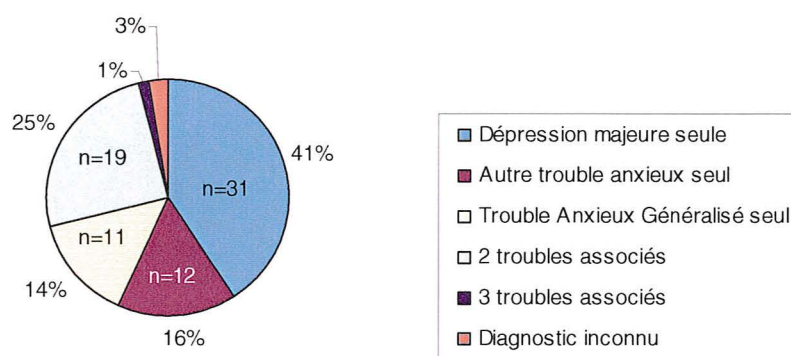
Les doses moyennes utilisées pour chaque antidépresseur correspondent aux doses de références (cf. tableau X). La durée du traitement a pu être évaluée pour 80,3 % (n=61) femmes et était de 32 mois en moyenne (1-132 mois). Un quart (n=20) des femmes traitées prenaient une benzodiazépine au besoin.

Tableau X - Doses d'antidépresseurs.
(sd signifie standard deviation ou écart-type)

Médicament antidépresseur	Dose de référence (mg)	Dose moyenne (sd) (mg)		Min-Max (mg)
Paroxétine	20	21,5	(8,3)	5-40
Fluoxétine	20	20,0	(11,5)	10-40
Citalopram	20	19,2	(6,6)	10-30
Sertraline	75/150	141,7	(14,4)	125-150
Fluvoxamine	100-150	102,5	(67,2)	55-150
Venlafaxine	75-150	95,9	(33,1)	75-150

Les trois quart des mères sont traitées principalement pour une dépression seule et deux maladies mentales associées (cf. figure 2).

Figure 2 - Répartition des indications des IRS des mères traitées.



1.2. Caractéristiques des nouveau-nés

Les caractéristiques des nouveau-nés sont résumées dans le tableau XI.

Les nouveau-nés des deux groupes diffèrent de façon statistiquement significative pour le sexe ratio, le pH du cordon et le score d'Apgar à 1, à 5 et à 10 minutes. Toutefois, ces différences sont négligeables d'un point de vue clinique et les valeurs restent supérieures aux valeurs critiques (*ie.* 7,2 pour le pH de cordon et 7 pour le score d'Apgar). En ce qui concerne les malformations qu'elle soient mineures ou majeures, les deux groupes ne diffèrent pas de façon significative et les taux ne sont pas supérieurs à ceux de la population générale (respectivement 15 % et 3 %).

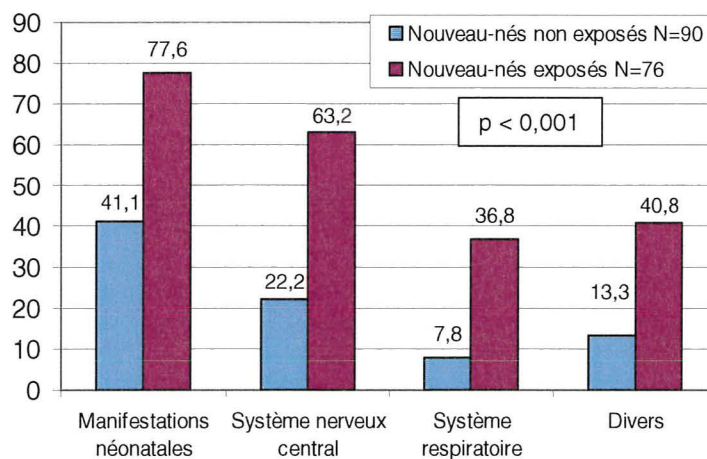
Tableau XI Caractéristiques des nouveau-nés
& Moyenne (SD) ; § N (%) ; Médiane (1^{er} quartile-2^{ème} quartile)

	Nouveau-nés non exposés N=90		Nouveau-nés exposés N=76		p
Sexe ratio masculin/Féminin [§]	37 / 53	(41,1 / 58,2)	45 / 31	(59,2 / 40,8)	0,02
Malformations majeures [§]	1	(1)	0	(0)	NS
Malformations mineures [§]	5	(6)	5	(7)	NS
Apgar 1 [*]	9	(8-9)	8	(7-9)	<0,001
Apgar 5 [*]	9	(9-9)	9	(8-9)	<0,001
Apgar 10 [*]	9	(9-9)	9	(9-9)	<0,001
PH cordon [§]	7,33	(0,08)	7,29	(0,07)	0,02

2. Manifestations néonatales

Les nouveau-nés du groupe exposé à un IRS en fin de grossesse sont plus nombreux à présenter au moins un problème de faible adaptation à la vie extra-utérine, comparé au groupe non exposé (cf. figure 3). Aucune convulsion ou myoclonie n'est observée dans aucun des deux groupes. Les manifestations néonatales concernent principalement le système respiratoire et le système nerveux central. Aucun nouveau-né n'a présenté de diarrhée. Parmi les nouveau-nés exposés, ceux dont la mère a pris une benzodiazépine au besoin n'ont pas montré significativement plus de manifestations (80 % vs 76,8 %, $p=0,8$). De même, aucun des six antidépresseurs étudiés ne semble provoquer des manifestations néonatales plus fréquemment qu'un autre ($p>0,05$).

Figure 3 - Manifestations néonatales par système pour tous les nouveau-nés (%).

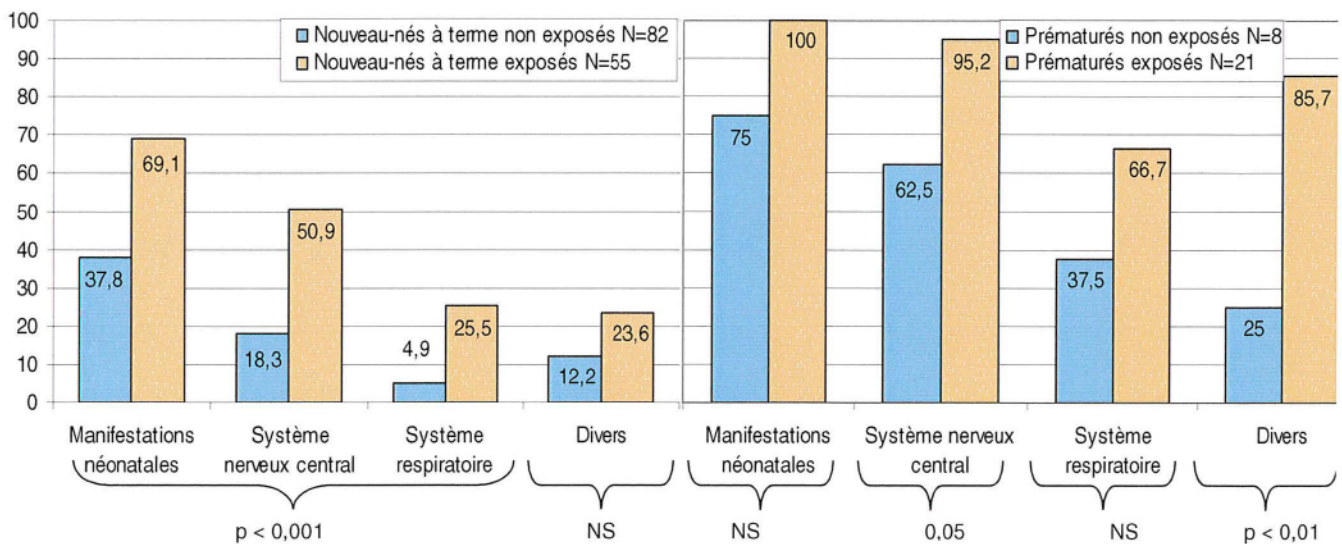


D'après notre modèle de régression (cf. tableau XII), le taux de faible adaptation néonatale est expliqué par la prématurité, l'exposition à un IRS, la consommation de tabac et l'âge de la mère. La prématurité étant principalement en cause, nous avons analysé séparément les données concernant les prématurés (cf. Figure 4).

Tableau XII- Manifestations néonatales :
Odds Ratios (OR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC)

Variable	OR bruts (IC)	OR ajustés (IC)
Exposition à un IRS	4,97 (2,51-9,85)	3,05 (1,31 – 7,12)
Prématurité	13,3 (3,04-58,15)	7,97 (1,42 – 44,6)
Âge maternel > 35 ans	2,1 (1,02-4,31)	2,58 (1,12 – 5,94)
Cigarette	4 (1,71-9,38)	2,95 (1,11 – 7,91)
Drogues illicites	5,5 (0,65-45,30)	2,17 (0,22 – 21,59)
Césarienne	4,6 (1,51-14,15)	1,05 (0,25 – 4,4)
Hypertension maternelle	6,3 (1,39-28,51)	3,74 (0,69 – 20,27)
Rupture des membranes prématurée	9,9 (1,25-77,70)	1,65 (0,14 – 19,71)

Figure 4 - Manifestations néonatales par système pour les nouveau-nés à termes et les prématurés (%)



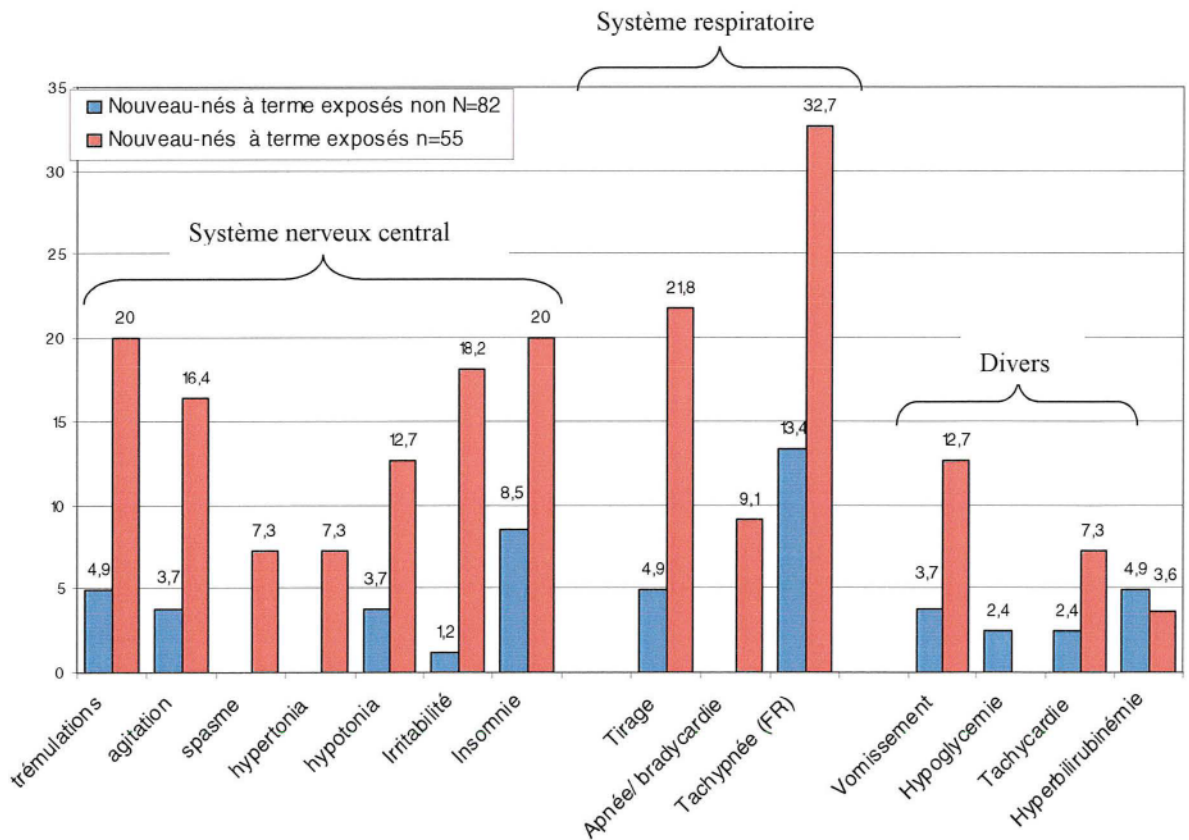
2.1. Nouveau-nés à terme

Pour chaque manifestation, on observe plus de nouveau-nés exposés que de nouveau-nés non exposés, sauf en ce qui concerne l'hypoglycémie et l'hyperbilirubinémie ayant nécessité une photothérapie où la tendance est inversée. (cf. figure 5)

Le tonus musculaire des nouveau-nés exposés est plus souvent perturbé que celui des nouveau-nés non exposés, et est principalement du à de l'hypotonie.

Les spasmes, l'hypertonie et les apnées/bradycardies sont observés uniquement chez les nouveau-nés exposés. Ces mêmes nouveau-nés sont beaucoup plus irritables (RR=15) comparé aux nouveau-nés non exposés. Les autres manifestations sont présentes chez 2 à 3 fois plus de nouveau-nés exposés comparé aux non exposés.

Figure 5 - Détail des manifestations pour les nouveau-nés à terme (en %)



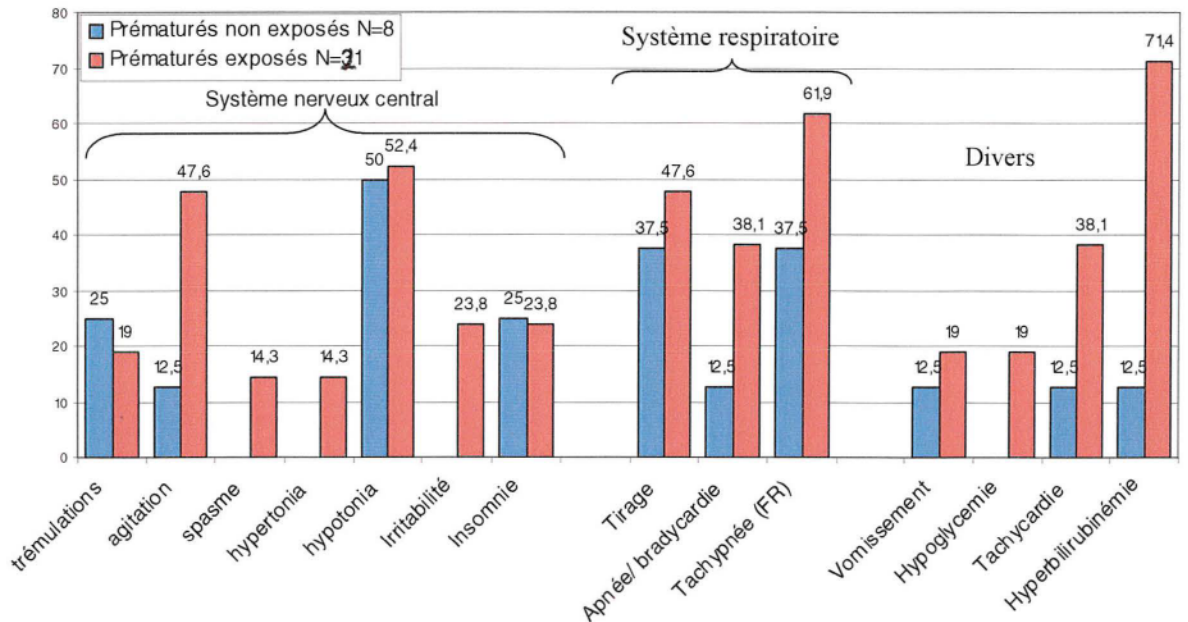
2.2. Nouveau-nés prématurés

Le nombre de prématurés présentant au moins une manifestation est à peu près identique dans les exposés et non exposés (RR=1,3).

Dans l'ensemble, ils sont plus nombreux à présenter chaque manifestation comparé aux nouveau-nés non exposés... bien que ces résultats ne soient pas significatifs -certainement à cause d'un trop petit effectif-.

Toutefois, on n'observe pas de différence (cf. figure 6) en ce qui concerne le tirage intercostal, l'hypotonie, l'insomnie et les trémulations/tremblements. De la même façon que pour les nouveau-nés à terme, les spasmes et l'hypertonie sont observés uniquement chez les prématurés exposés. A ces manifestations se rajoute aussi l'irritabilité et l'hypoglycémie. Les prématurés exposés ont 6 fois plus de risque de présenter une hyperbilirubinémie ayant nécessité une photothérapie et 2 à 4 fois plus de risque d'être agité ou de subir des apnées/bradycardie ou de la tachycardie.

Figure 6 - Détail des manifestations pour les nouveau-nés prématurés (en %).



3. Délais de survenue et durées

3.1. Délai de survenue des manifestations

Dans l'ensemble, les manifestations surviennent dans le premier jour de vie (médiane) pour tous les nouveau-nés, hormis pour les manifestations diverses qui surviennent dans les 2 à 3 jours (cf tableau XII). Aucune différence n'est observée entre les deux groupes (exposés ou non) que ce soit les nouveau-nés à termes ou les prématurés.

Tableau XIII - Délais de survenue des manifestations par système.
Médiane (1^{er} quartile-3^{ème} quartile) - en jours

	Nouveau-nés à terme			Prématurés		
	non exposés N=82	exposés n=55	p (MW)	non exposés n=8	exposés n=31	p (MW)
Toutes les manifestations	1 (1-2)	1 (1-2)	NS	1 NC	1 (1-1)	NS
Système nerveux central	1 (1-2)	1 (1-2)	NS	1 NC	1 (1-2,8)	NS
Système respiratoire	1 (1-2)	1 (1-1)	NS	1 NC	1 (1-1)	NS
Divers	2 (1-3)	2 (1-3)	NS	2 NC	2,5 (1-4,5)	NS

3.2. Durée des manifestations

La durée médiane des manifestations du groupe exposé est environ deux fois plus longue comparé à celle des nouveau-nés non exposé, qu'ils soient prématurés ou non (cf. tableau XIII). Ces manifestations se résolvent dans les trois jours pour la majorité des nouveau-nés exposés, ce qui reste une durée courte. Elles peuvent durer jusqu'à une semaine.

Pour les nouveau-nés à terme, cette durée semble due à une résolution tardive des mouvements anormaux et de l'insomnie. Aucune différence de durée n'est observée entre les deux groupes en ce qui concerne la durée des manifestations du système respiratoire et celle des manifestations diverses.

Tableau XIV- Durée des manifestations par système
Médiane (1er quartile-3ème quartile) - en jours

	Nouveau-nés à terme			Prématurés		
	non exposés N=82	exposés n=55	p (MW)	non exposés n=8	exposés n=31	p (MW)
Toutes	1 (1-2)	2 (1-3)	0,002	1,5 (1-3,3)	4 (2-5)	NS
Système nerveux central	1 (1-1)	2 (1-3)	0,008	1 (1-3,5)	2 (1-3)	NS
Système respiratoire	1 (1-2)	1 (1-2,5)	NS	2 (1-2)	3,5 (2,3-6)	NS
Divers	1 (1-1)	1 (1-1)	NS	2 NC	1 (1-3)	NS

3.3. Durée de séjour

De ces effets néonataux, découle une durée de séjour médiane plus longue dans le groupe exposé comparé au groupe non exposé, qu'ils soient prématurés ou non (cf. tableau X V).

La durée de séjour est presque quatre fois plus longue pour les prématurés exposés comparé aux non exposés. Les prématurés sont en général hospitalisés jusqu'à la date prévu de leur terme. Ainsi, seulement 3 prématurés (1 dans le groupe témoin (12,5 %) et 2 dans le groupe exposé (15 %)) présentent une durée d'hospitalisation supérieure à la durée prévue ($p > 0,05$).

Tableau XV - Durée de séjour en jours calculé à partir des heures
(médiane (1^{er} Quartile-3^{ème} quartile)

	Nouveau-nés non exposés		Nouveau-nés exposés		P (MW)
Tous les nouveau-nés N=166	2,4	(2,1-2,8)	3,9	(2,8-7,1)	<0,001
Nouveau-nés à terme N=137	2,4	(2,1-2,8)	3,6	(2,5-4,2)	<0,001
Prématurés N=29	3,7	(2,8-6,4)	14,5	(6,0-26,4)	<0,001

4. Autres issues néonatales et conséquences

4.1. Admission en soins spécialisés

Les nouveau-nés exposés sont plus nombreux à être transférés en soins spécialisés. Dans notre modèle de régression, le taux d'admission en soins spécialisés, semble relié uniquement à la prématurité et non à l'exposition à un IRS en fin de grossesse.

Figure 7 -Taux d'admission en soins spécialisés

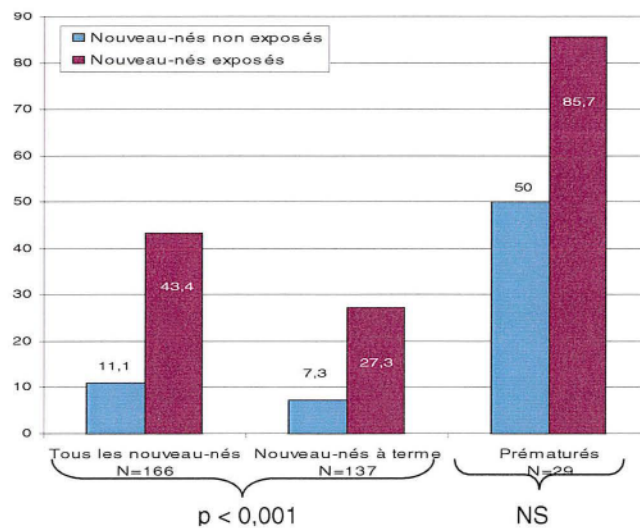


Tableau XVI - Admission en soins spécialisés : OR avec un intervalle de confiance de 95% (IC)

Variable	OR brut (IC)	OR ajusté (IC)
Exposition à un IRS	6,1 (2,73 - 16,65)	2,36 (0,80 - 6,92)
Prématurité	17,4 (6,59 - 45,76)	7,72 (2,11 - 28,1)
Petit pour l'âge gestationnel	3,4 (1,31 - 8,93)	2,98 (0,78 - 11,4)
Consommation de tabac	4,1 (1,90 - 8,91)	2,81 (0,97 - 8,12)
Consommation de drogues	3,1 (0,75 - 13,16)	2,37 (0,47 - 12,03)
Accouchement par césarienne	7,5 (3,00 - 18,80)	2,21 (0,59 - 8,25)
Hypertension maternelle	5,0 (1,77 - 14,21)	3 (0,73 - 12,2)
Rupture prématurée des membranes	12,1 (3,15 - 46,59)	3,5 (0,55 - 22,24)

La durée de passage en soins intensifs et ou en soins intermédiaires est brève (médiane =1 jour) pour les nouveau-nés à terme qu'ils soient exposés ou non (cf. tableau XVII).

En ce qui concerne les prématurés, la durée de passage en soins intensifs ne diffère pas entre les deux groupes, par contre, le groupe exposé reste deux fois plus de temps en soins intermédiaires.

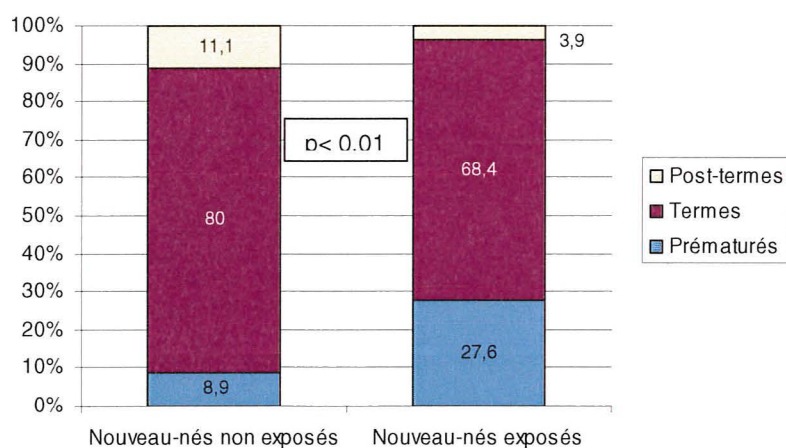
Tableau XVII - Durée de séjour dans les différentes Unité de soins (en jours)
Médiane (1er quartile-2ème quartile)

	Nouveau-nés non exposés N=90		Nouveau-nés exposés N=76		P (MW)
Pouponnière	3	(3-4)	4	(3-5)	<0,001
Soins Intermédiaires	2,5	(1-4)	1,5	(1-6)	NS
à terme	1	(1-1)	1,5	(1-1,5)	NS
prématurés	3,5	(3-3,5)	6	(1,5-7)	NS
Soins Intensifs	1	(1-3)	1	(1-5)	NS
à terme	1	NC	1	(1-1)	NS
prématurés	3	(1-3)	2	(1-6)	NS

4.2. Prématurité

Le taux de prématurité est significativement plus élevé dans le groupe exposé comparé au groupe non exposé.

Figure 8 - Répartition des nouveau-nés selon leur âge gestationnel (%).



L'âge gestationnel médian des nouveau-nés est inférieur dans le groupe exposé de 1 à 1,3 semaines comparé au groupe non exposé, que l'on considère les nouveau-nés prématurés ou non.

Tableau XVIII - Valeur de l'âge gestationnel (en semaine)
Médiane (1^{er} quartile-3^{ème} quartile)

	Nouveau-nés non exposés		Nouveau-nés exposés		P (MW)
Tous les nouveau-nés N=166	39,7	(38,6-40,3)	38,3	(35,9-39,7)	<0,001
Nouveau-nés à terme N=137	39,8	(39,0-40,4)	38,9	(37,9-40,0)	0,002
Prématurés N=29	35,2	(31,5-36,3)	33,9	(32-34,7)	NS

D'après notre modèle de régression, seule la prise d'IRS en fin de grossesse semble liée au taux de prématurité. L'hypertension et le diabète n'apparaissent pas liées à la prématurité.

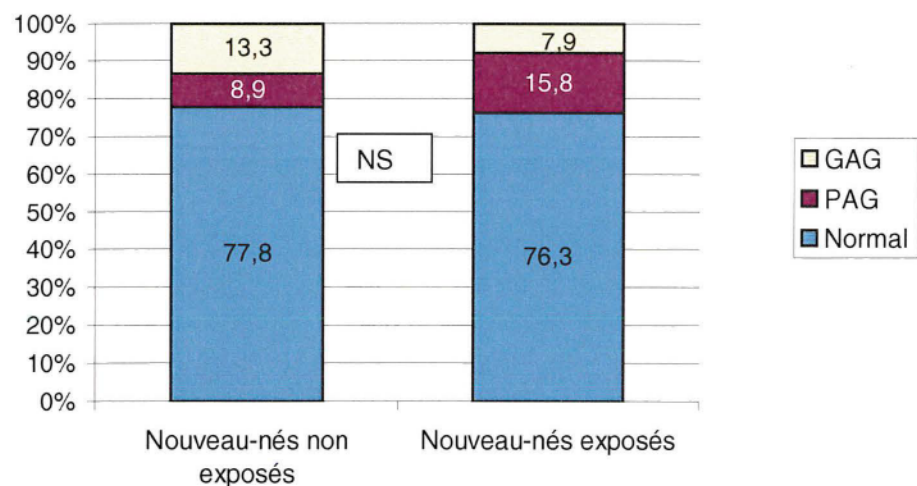
Tableau XIX - Prématurité : OR avec un intervalle de confiance à 95% (IC)

Variables	OR brut (IC)	OR ajusté (IC)
Exposition à un IRS	3,9 (1,62-9,46)	2,72 (1,04 - 7,04)
Consommation de tabac	2,1 (0,85-4,96)	1,59 (0,61 - 4,10)
Hypertension maternelle	4 (1,39-11,74)	2,65 (0,81 - 8,70)
Age de la mère > 35 ans	0,8 (0,31-1,95)	0,84 (0,31 - 2,23)
Diabète	0,8 (0,22-2,98)	0,65 (0,15 - 2,58)

4.3. Poids pour l'âge gestationnel

La proportion de nouveau-nés de petit poids pour l'âge gestationnel - que les jumeaux soient inclus ou non- et la proportion de nouveau-nés de gros poids pour l'âge gestationnel ne diffèrent pas statistiquement entre les deux groupes.

Figure 9 - Répartition des nouveau-nés selon leur poids de naissance. (%)



Les poids de naissance médians sont identiques dans les deux groupes des nouveau-nés à terme. Par contre, on observe une différence de plus de 800 grammes entre les deux groupes de prématurés.

Tableau XX - Valeur des poids de naissance (en grammes)
Médiane (1^{er} quartile-3^{ème} quartile)

	Nouveau-nés non exposés		Nouveau-nés exposés		P (MW)
Tous les nouveau-nés N=166	3370	(3105-3679)	3138	(2412-3478)	0,001
Nouveau-nés à terme N=137	3412	(3157-3726)	3338	(3030-3655)	NS
Prématurés N=29	2635	(2130-2816)	1794	(1359-2340)	0,01

4.4. Traitement médicamenteux en sus

Les nouveau-nés exposés nécessitent plus fréquemment des traitements médicamenteux. Une antibiothérapie (ampicilline / gentamicine), est retrouvée chez 23,7 % des nouveau-nés exposé comparé à 4,4 % chez les non exposés ($p < 0,001$). La caféine et le surfactant pulmonaire ont été utilisés uniquement dans le groupe exposé. On n'observe pas de différence significative pour ce qui est de l'utilisation d'une aide ventilatoire (17,1 % vs. 8,9 %, $p=0,1$) mais l'intubation est retrouvée uniquement dans le groupe exposé (5,3 %, $p=0,04$).

Toutefois, après exclusion des prématurés, la différence n'est presque plus significative entre les deux groupes pour l'antibiothérapie ($p=0,04$). Aucun des nouveau-nés ne reçoit de la caféine, du surfactant pulmonaire ou une intubation.

Les prématurés exposés sont traités plus souvent avec une antibiothérapie (52,4 % vs. 37,5 %) et une aide ventilatoire (28,6 % vs. 12,5 %) comparé aux non exposés. Par contre ils sont les seuls à être traités avec de la caféine (38,1 %), du surfactant (9,5 %) ou à être intubé (19,1 %), bien qu'aucune différence ne soit statistiquement significative.

DISCUSSION

1. Intérêts et limites de l'étude

1.1. Avantages

Nos résultats confirment la plupart des résultats des études précédentes.

Notre objectif primaire a été atteint ainsi que certains de nos objectifs secondaires du fait de la relative importance de l'effectif et d'une puissance suffisante.

La collecte a été standardisée et réalisée par une seule personne, ce qui laisse présumer un recueil uniforme des données.

Les données manquantes sont limitées grâce à la bonne tenue des dossiers médicaux et la reproductibilité des données qui y sont inscrites. Nous n'avons aucune données manquantes pour les nouveau-nés. Les quelques données qui nous manquent concernent les consommations des mères (tabac, alcool, drogues) et leur gain de poids. Les consommations d'alcool et de tabac étant des facteurs de risques d'issues néonatales défavorables, le manque de certaines de ces données a perturbé les ajustements de variables.

Notre étude a le gros avantage de réunir en une seule étude divers résultats dispersés dans plusieurs autres études ainsi que d'être plus précise. Ainsi, nous avons quantifié chaque issue défavorable que nous avons ensuite comparée entre les deux groupes. Nous avons aussi précisé le délai et la durée de ces manifestations ainsi que la durée de séjour. Nous avons ajusté les variables qui nous intéressaient.

Nous avons aussi étudié séparément les prématurés, ce qui n'a semble-t-il jamais été fait auparavant. Nous avons donc des données particulières dans ce sens où elles font ressortir la gravité des issues défavorables pour les prématurés mais amoindrissent celles pour les nouveau-nés à terme.

Nous avons recherché de manière exhaustive les manifestations néonatales, ce qui sous-entend que le risque de présenter une faible adaptation à la vie extra-utérine

dans la 1^{ère} semaine de vie est maximisé. Les données relevées correspondent au suivi habituel des nouveau-nés. Il ne semble donc pas nécessaire de prendre des précautions particulières ou supplémentaires avec les nouveau-nés dont la mère a pris un IRS pour une maladie mentale en fin de grossesse. *Il ne tient pas lieu d'affoler les mères mais bien de les rassurer. Cette étude est donc d'un grand intérêt pour le CHU Sainte Justine, puisque ce sont ses pratiques qui ont été évaluées.*

Bien que notre étude soit monocentrique et que le CHU Sainte Justine soit spécialisé en pédiatrie et en gynéco-obstétrique, elle pourrait très probablement s'appliquer à d'autres établissements de santé aux vues des caractéristiques des mères et des nouveau-nés. Ainsi, la majorité des caractéristiques de notre groupe contrôle est proche de celles de la population des femmes canadiennes mais aussi de celles de la population de femmes françaises. Les caractéristiques des mères non traitées sont comparables à celles des Canadiennes ¹⁴ et des Françaises ⁷⁹ en ce qui concerne le diabète (3 à 4 %), l'hypothyroïdie (5,3 %) et l'asthme (4 à 9 %). Les taux d'hypertension artérielle et de migraine sont quant à eux nettement inférieurs aux 12 à 15 % retrouvés chez les Françaises ⁷⁹ et les Canadiennes ^{80,81}. Ces taux de migraine en France et au Canada sont comparables à celui des mères traitées avec un IRS dans notre étude.

1.2. Limites

Notre étude est limitée par le fait qu'elle est rétrospective. Les principaux problèmes des études rétrospectives sont les données manquantes et l'existence de biais. Le biais est une erreur ou déviation systématique des résultats ou des inférences.

Pour les résultats concernant les prématurés, la proportion de petits poids pour l'âge gestationnel et les analyses de régression logistique, notre effectif semble insuffisant.

1.2.1. Biais de sélection

Bien que notre étude soit rétrospective, elle ne semble pas présenter de biais de sélection. Les deux groupes étudiés sont très homogènes. Les mères sont issues de

la même source de population, à savoir, les femmes accouchant à l'hôpital, ce qui correspond à la grande majorité des parturientes. De plus, les caractéristiques des deux groupes de mères étudiés sont proches de celles de la population générale canadienne.

Par contre, nous n'avions pas connaissance de l'état de stabilité des pathologies chroniques concomitantes des mères, ce qui pourrait expliquer en partie une non significativité de certaines variables confondantes dans les analyses de régression. Certaines de ces pathologies sont des facteurs de risque connu d'issues néonatales défavorables telles que la prématurité ou un petit poids ne naissance pour l'âge gestationnel. Si les mères sont traitées de façon adéquate, le risque pour leur nouveau-né est fortement diminué et ainsi, nos analyses de régression, telle que celle concernant la prématurité, n'associent pas ces facteurs de risques connus à la variable étudiée.

1.2.2. Biais de classement

Ce biais existe certainement. Notre étude étant rétrospective, le groupe de mères exposées est certainement constitué de mères stabilisées par leur traitement médicamenteux et d'autres non. Le diagnostic psychiatrique des mères n'a pas toujours été confirmé par une note de psychiatre et le statut psychiatrique (correctement stabilisée par le traitement antidépresseur ou non) au cours de la grossesse n'était pas connu. Ainsi, aux vues des effets potentiels de la dépression et des troubles anxieux sur les issues de la grossesse ^{1,18,30,31,35,36}, il nous est difficile de dissocier les effets du médicament de ceux de la pathologie.

De même, nous pouvons supposer que des femmes ayant un trouble psychiatrique ont pu être classées dans le groupe des mères non exposées et ainsi fausser nos résultats. Dans les études, il ressort que seulement un tiers des déprimés seraient efficacement traité ⁸². La lecture des dossiers n'a pas permis d'identifier les parturientes dépressives et/ou anxieuses non traitées car les antécédents médicaux sont retrouvés grâce à l'interrogatoire de la patiente à propos de ses antécédents et de ses traitements médicamenteux. Si la mère n'a pas de traitement ou qu'elle n'a pas été bien suivie pendant sa grossesse (ce qui est plus fréquent chez les femmes présentant des troubles psychiatriques ^{20,21,23,25,30} il y a peu de chance pour qu'elle évoque elle-même qu'elle est sujette à un trouble psychiatrique. *Toutefois, vu que ces mères*

n'avaient pas de traitement, on peut supposer qu'elles n'avaient pas de troubles ou qu'ils étaient très faibles lors de leur grossesse, et donc que l'influence sur le fœtus était moindre, voire négligeable.

1.2.3. Biais de surveillance / détection

Ce biais existe probablement. Les données récupérées dans les dossiers médicaux sont les manifestations observées en routine par l'équipe soignante. Or, les infirmières chargées de la surveillance des nouveau-nés ayant eu connaissance du traitement de la mère ont certainement été plus attentives aux symptômes des nouveau-nés. *Nous supposons que ce biais est limité par la détermination de critères spécifiques (objectifs) qui définissent les manifestations néonatales recherchées.*

Par contre au niveau du recueil de données, ce biais ne devrait pas exister car les données des mères et de leurs nouveau-nés ont été traités séparément et qui plus est à l'aide d'une fiche de recueil standardisée. Ainsi le recueil des données des nouveau-nés se faisait en aveugle (sans savoir s'il avait été exposé *in utero*).

1.3. Facteurs de confusion

Les facteurs explicatifs identifiés dans les études ne sont pas toujours ressortis comme tel dans nos analyses de régression logistique.

Quand l'intervalle de confiance de l'OR ajusté est large mais n'est pas significatif, l'hypothèse la plus probable est que les effectifs correspondant à chaque variable sont trop petits. Ceci nous a obligé à ôter certaines variables du modèle (cas de la grossesse multiple dans la régression de la prématurité) ou à le forcer pour d'autres (cas de l'âge à risque de la mère dans la régression de la prématurité).

Pour les OR ajustés inférieurs à un dans le modèle, pour des pathologies reconnues comme liées à la variable étudiée, on peut supposer que la pathologie était traitée de façon adéquate. Par exemple, le modèle de régression de la prématurité montre que le diabète ne lui est pas lié, voire même qu'il est un facteur protecteur !

2. Données générales

La plupart des caractéristiques maternelles sont très similaires entre les deux groupes. Les divergences qui existent entre les deux groupes concernent l'asthme, la migraine et les consommations (tabac, alcool, drogues). L'asthme et la migraine sont connus pour être associés à des troubles psychiques tels que la dépression et l'anxiété⁸³⁻⁸⁶. De même pour les consommations puisque les femmes dépressives et/ou anxieuses ont tendance à négliger leur hygiène de vie^{20,21,23,25,27,30}.

Au niveau gynéco-obstétrical, les césariennes sont plus fréquentes dans le groupe traité, or ce taux est proche du taux de césarienne (de l'ordre de 20 %) du Canada⁸⁷ et de la France⁷⁹. Un effort est certainement fait au CHU Sainte Justine pour limiter les césariennes, ce qui explique qu'on retrouve plus d'accouchement avec aide d'un instrument dans le groupe non exposé. Cette grande prévalence de césariennes dans le groupe traité pourrait être en partie reliée à la prématurité et pourrait être à l'origine de certaines manifestations néonatales.

3. Manifestations néonatales symptômes, durée, délais

Un nouveau-né dont le mère a pris un antidépresseur IRS, a plus de risques de présenter des difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine, ce qui confirme les études antérieures^{1,2,21,40,54,61,68-70}.

Dans l'ensemble, ces manifestations ne sont pas aussi inquiétantes que ce qu'annonçaient les avis de mise en garde des instances de santé^{5,6}... sauf peut-être pour les prématurés. L'exposition à un IRS semble aggraver la condition initiale du nouveau-né. Ainsi, les nouveau-nés à terme sont moins touchés -cliniquement parlant- que les prématurés. Ces derniers étant plus fragiles et immatures, ils sont plus sensibles à leur environnement et s'adaptent moins facilement.

3.1. Concernant tous les nouveau-nés

Aucune augmentation de malformation majeure ou mineure n'a été observée. Aucune convulsion ou myoclonie n'ont été observées dans aucun des deux groupes, comme dans la plupart des publications hormis celle de Laine *et al.*⁵⁴ et quelques cas

rapportés^{3,61,72}. Moses Kolko *et al.*²⁸ concluent aussi qu'aucune mort de nouveau-né n'est attribuable à une exposition tardive à un antidépresseur²⁸.

Les différences statistiquement significatives observée entre les deux groupes pour le pH du cordon et le score d'Apgar à 10 minutes^{40,54,61,88} sont cliniquement négligeable et les valeurs sont au-delà des valeurs critiques (*ie.* 7,2 pour le pH de cordon et 7 pour le score d'Apgar).

En outre, la durée d'hospitalisation est légèrement augmentée par une surveillance prolongée dans l'unité mère enfant et non en soins spécialisés ce qui converge aussi vers l'idée de la non gravité de ces manifestations.

Ceci permettrait de rassurer les néonatalogistes, les médecins traitants et les mères prenant des antidépresseurs au cours de la grossesse, d'autant plus qu'il ne faut pas négliger l'impact de la pathologie psychiatrique sur l'issue néonatale.

3.1.1. Manifestations

Les taux de notre étude sont plus élevés que ceux déjà rapportés^{1,2,38,54,69} et ce, quel que soit le groupe. Ceci est certainement dû à l'exhaustivité de notre sélection et de notre collecte de manifestations néonatales. Les taux rapportés ultérieurement étant très hétérogènes, étant basés sur des définitions d'effet néonatal différentes et n'étant pas ajustés, il est difficile de les comparer correctement (cf. annexe 1). En revanche, nous pouvons constater que notre risque ajusté (OR) est plus faible que celui calculé antérieurement par Chambers *et al.*¹ (OR ajusté (IC à 95 %), 8,7 (2,9-26,6)) bien que l'objectif principal de son étude n'était pas d'évaluer les manifestations néonatales mais les malformations. De même, Moses-Kolko *et al.*²⁸ a calculé un RR moyen brut 3,0 (IC à 95 %; 2,0-4,4) à partir des cinq études de cohortes^{1,2,38,54,69} qui définissaient un syndrome comportemental des nouveau-nés relié à une exposition tardive aux ISRS. Ce RR brut est légèrement supérieur au notre (RR brut=1,9).

Malgré cette plus grande prédominance de symptômes, les manifestations se résolvent dans les trois jours pour la majorité des nouveau-nés, voire une semaine pour certains prématurés. Ces résultats viennent conforter les études de Chambers *et al.*², Oberlander *et al.*⁶⁹ (résolution des symptômes en 48 heures) et Laine *et al.*⁵⁴ (un à quatre jours et jusqu'à deux semaines) mais sont moins alarmant que la durée observée dans les cas rapportés (médiane de 8,5 jours (3-23 jours)^{3,72}. Les manifestations les plus longues dépendent du système nerveux central (insomnie, mouvement anormaux).

Nous n'avons pas observé de différence selon l'IRS considéré ou la présence de benzodiazépine au besoin, mais notre échantillon est sans doute trop petit pour être scindé en six groupes. Nous ne pouvons donc pas confirmer les études qui rapportaient plus souvent des manifestations sous paroxétine ou fluoxétine²⁸.

Ces manifestations, d'après l'analyse de régression, semblent fortement reliées à la prématurité puis à la prise d'IRS, à la consommation d'au moins 4 cigarettes par jour et l'âge de la mère (supérieur à 35 ans). Ceci explique que nous avons dissocié l'étude des prématurés de celle des nouveau-nés à terme. Les manifestations des nouveau-nés rapportées ici sont similaires à celles déjà rapportées dans les études de cohortes, les séries de cas et les cas rapportés.

Certaines manifestations semblent être spécifiques de l'exposition *in utero* à un IRS, que l'on considère les nouveau-nés à terme ou les prématurés. Il s'agit des spasmes, de l'hypertonie et de l'irritabilité. Les spasmes n'ont jamais été rapportés, par contre, des trémulations ont été fréquemment rapportées^{3,21,54,70} de même que l'hypertonie musculaire^{3,4,54,68,69,72,73}. L'irritabilité avait été observée uniquement dans des cas rapportés^{3,4,72,74}, au même titre que l'agitation^{3,72,73}, et des pleurs incessants³.

L'hypotonie est plus fréquente que l'hypertonie mais elle semble reliée en grande partie à la prématurité (taux réduits de moitié après exclusion des prématurés). Les nouveau-nés exposés présentent plus d'insomnies alors que de la léthargie avait été observé mais c'étaient des études de faible devis^{68,70} ou des cas rapportés^{72,75}.

3.1.2. Admission en soins spécialisés

Le taux d'admission en soins spécialisés, dans notre modèle de régression, semble relié uniquement à la prématurité et non à l'exposition à un IRS en fin de grossesse. Malgré cette constatation, que les prématurés soient exclus ou non, le taux d'admission en soins spécialisés reste plus élevé dans le groupe exposé, confirmant ainsi les études antérieures^{1,2,21,68,88}. Il est fort probable que notre échantillon soit trop petit ou que d'autres facteurs interviennent.

Les nouveau-nés exposés tardivement *in utero* à un ISRS ont dans l'ensemble un RR brut moyen d'admission en soins spécialisés de 2,6 (IC à 95 %; 1,4-4,7) par rapport aux nouveau-nés exposés précocement ou non exposés²⁸, ce qui est presque inférieur de deux fois à notre RR brut (RR=4). Cette supériorité pourrait en partie être expliquée par la spécialisation du CHU Sainte Justine et par le fait qu'il présente 25 % de grossesses à risque.

3.1.3. Poids néonatal

La proportion de nouveau-nés de petit poids ou de gros poids pour l'âge gestationnel n'est statistiquement pas différente entre les deux groupes ce qui concorde avec les études précédentes^{1,21,40,54,68-70}. Toutefois, notre puissance semble trop faible pour détecter une différence potentielle. Il est à noter qu'une association entre la dépression maternelle et un petit poids à la naissance^{18,30,35} ou un petit poids pour l'âge gestationnel^{30,35} a été trouvé.

3.2. Concernant les nouveau-nés à termes

Pour les nouveau-nés à terme, le système respiratoire semble le plus touché. Ils présentent plus souvent des apnées/bradycardies, de la tachypnée^{3,68,69,74} et du tirage intercostal^{2,21,61,68,69}. Les nouveau-nés du groupe exposé sont plus nombreux à être traités avec une antibiothérapie probabiliste, même après exclusion des prématurés. Ces observations convergent sur l'idée que la détresse respiratoire du nouveau-né est un symptôme spécifique lors du retrait d'un ISRS^{2,61}. Ces manifestations pourraient caractériser une hypertension pulmonaire néonatale⁷⁶. Toutefois, les apnées/bradycardies se résolvent sans médication et aucune intubation n'est requise pour les détresses respiratoires.

Pour les nouveau-nés à terme, la valeur du taux d'admission du groupe exposé (27,3 %) est similaire à ceux rapportés antérieurement (*ie.* 10,6 à 30,4 %) ^{1,21,68} et correspond principalement aux soins intermédiaires et non aux soins intensifs. La valeur du taux d'admission du groupe non exposé (11%) est proche mais inférieur au taux rapporté au Canada ⁸⁷ (environ 14 %). Les nouveau-nés admis en soins spécialisés ne sont pas exclusivement issus de mères qui avaient pris un antidépresseur en fin de grossesse, comme le mentionnaient Casper *et al.*²¹ et Hendricks *et al.*⁶⁸.

Pour les nouveau-nés à terme, la durée de séjour en soins spécialisés est brève (1 jour) et ne diffère pas entre les deux groupes. Ceci nous incite à penser que les nouveau-nés exposés ont été transférés en soins spécialisés sans aucune autre raison que l'exposition à un IRS.

Le groupe exposé est hospitalisé un jour et demi de plus que le groupe non exposé. Costéi *et al.*² avaient aussi rapporté un rallongement de la durée d'hospitalisation mais sans préciser l'amplitude à la différence de Oberlander *et al.*⁶⁹ qui n'avaient pas observé d'augmentation (3,4 versus 3,9 jours). Toutefois, on constate que la durée de séjour des nouveaux-nés exposés est identique à ces valeurs, mais que celle des nouveaux-nés non exposés est plus courte (2,4 jours). Ainsi, conclure à une augmentation de la durée de séjour est certainement biaisée par le fait que des efforts sont fait au niveau du CHU Sainte Justine pour réduire au maximum la durée de séjour après l'accouchement. De plus, la durée d'hospitalisation semble rallongée par une durée de séjour plus longue en pouponnière / mère enfant et non en soins spécialisés.

La différence de poids observée entre les deux groupes des nouveau-nés à termes n'est ni cliniquement, ni statistiquement significative.

3.3. Concernant les prématurés

L'inquiétude se porte donc principalement sur les prématurés. Le fait que les prématurés soient plus affectés par ces symptômes peut s'expliquer par leur grande fragilité et leur immaturité; particulièrement au niveau du métabolisme hépatique et du système respiratoire. Toutefois, les prématurés exposés ne présentent pas

beaucoup plus de risque de manifestations comparé aux prématurés non exposés (RR=1,3) ou comparé aux nouveau-nés à terme exposés (RR=1,2).

Pour les prématurés, c'est la régulation de la glycémie et l'élimination de la bilirubine qui fait défaut, suivi de près par l'adaptation du système cardio-vasculaire (apnée/bradycardie et tachycardie). L'hypoglycémie et l'hyperbilirubinémie ayant nécessité une photothérapie ont été rapportés dans peu de publications ^{2,4,68,72}.

Les prématurés exposés restent un peu plus longtemps en soins intermédiaires comparé aux prématurés non exposés et sont plus nombreux à recevoir des traitements (de la caféine, du surfactant, une aide à la ventilation voire une intubation) permettant de suppléer leur faible adaptation et leur immaturité.

Les nouveau-nés hospitalisés pendant plus de sept jours sont des prématurés pour la majorité. Or, il est rare que les prématurés sortent avant leur date prévue de terme. Ainsi, comparé aux prématurés non exposés, les prématurés exposés ne sont pas plus nombreux à être hospitalisés pendant plus longtemps que la durée prévue.

Les poids de naissance médians diffèrent statistiquement d'un peu plus de 800 grammes entre les deux groupes de prématurés. Cette différence est considérable pour un nouveau-né déjà fragile.

Ces nouveau-nés étant déjà très surveillés, il ne semble pas utile de recommander aux équipes médicales d'accroître leur vigilance envers ceux-ci.

3.4. Étiologie des manifestations

Tous les effets néonataux surviennent rapidement après la naissance, quel que soit le groupe et quelque soit le type de symptômes comme l'avait rapporté Oberlander *et al.*⁶⁹. Quelques rares cas sont retardés à une semaine ce qui concorde avec les cas rapportés qui ont décrit un début des symptômes dans les cinq premiers jours de vie du nouveau-né ^{3,72}.

Le syndrome de retrait chez les adultes survient plutôt dans les deux à trois jours voir quelques heures pour les demi-vies courtes. Chez un nouveau-né dont la métabolisation est plus lente, ce délai devrait logiquement être rallongé, à moins que

d'autres mécanismes interviennent. Le syndrome de toxicité sérotoninergique quant à lui devrait être présent dès la naissance.

Le recueil du délai de survenu des manifestations n'étant pas assez précis, (au jour près et non à l'heure près), il nous est difficile voir impossible de statuer entre le syndrome de retrait et la toxicité sérotoninergique. Il est fort probable que les deux sont présent puisque certaines manifestations sont plus retardées que d'autres... à moins que ce ne soit dû aux différentes demi-vies des IRS.

De plus, certains des symptômes observés chez les nouveau-nés exposés, qu'ils soient prématurés ou non, ressemblent autant à certains symptômes du syndrome de retrait (tachycardie, hypertonie, tachypnée) qu'à certains symptômes du syndrome de toxicité sérotoninergique (irritabilité, vomissement, insomnie) des adultes.

3.5. Prématurité

Le taux de prématurité est plus élevé dans le groupe exposé, comme cela a déjà été rapporté ^{1,2,40,61}. Les taux de nos deux groupes sont légèrement supérieurs à ceux rapportés dans les études antérieures (28 % vs. 10 à 20 % pour le groupe traité et 9 % vs. 3 à 6 % pour le groupe témoin) mais le taux de prématurité du groupe non exposé est proche de celui des populations canadiennes et françaises (environ 7 %) - bien que légèrement supérieur-.

Le taux de prématurité du groupe exposé est très élevé. D'après notre modèle de régression, seule la prise d'un IRS en fin de grossesse semble liée au taux de prématurité. Par contre, certains facteurs de risques introduits dans le modèle telle l'hypertension et la consommation de tabac, reconnus comme étant des causes de prématurité ne semblent pas liés à la prématurité. Ceci pourrait s'expliquer par un effectif trop petit de prématurés ainsi que par la présence du facteur de risque moins fréquent dans notre population que dans la population générale.

La valeur de l'âge gestationnel est très controversée dans les publications antérieures. L'âge gestationnel n'était pas modifié significativement dans plusieurs études précédentes ^{21,54,69,71} ainsi que dans la plupart des cas rapportés ^{3,4,72,74,75,77}. Plusieurs études ^{1,2,40,61,70}, au même titre que la notre ont observé une diminution significative de l'âge gestationnel.

Cette diminution de une à 1,4 semaines (médiane) était du même ordre que celles déjà rapportées^{40,70}. Il est difficile de conclure que la prématurité est liée plutôt à la prise d'un IRS ou plutôt liée à la pathologie psychiatrique. D'autant plus que plusieurs études ont trouvé une association entre la dépression maternelle et une naissance prématurée^{1,18,30,31,35}.

3.6. Etiologie des issues défavorables

Certaines issues défavorables (insomnie, prématurité, PAG) nous amènent à nous questionner sur le statut de stabilité psychiatrique des mères.

L'anxiété et la dépression sont connues pour compliquer la santé maternelle au cours de la grossesse et peuvent être associées à une issue néonatale défavorable³⁷. L'influence de l'humeur et de l'anxiété sur le développement fœtal et l'adaptation néonatale ne peuvent pas aisément être séparés des effets du traitement utilisé pour gérer les symptômes psychiatriques de la mère³⁷.

Comme énoncé dans la 1^{ère} partie, la dépression et l'anxiété peuvent être à l'origine d'une naissance prématurée^{1,18,30,35,36,68}. Environ un quart des nouveau-nés de mères dépressives sont nés prématurément²² ce qui correspond tout à fait au taux de prématurité du groupe exposé. Ceci pourrait aussi expliquer les résultats controversés des études antérieures.

De même, un petit poids de naissance ajusté^{30,35} ou non^{18,30,35} sur l'âge gestationnel a été associé à la présence d'anxiété et/ou de dépression chez la mère. Bien sûr d'autres facteurs interviennent tels que la consommation de tabac, d'alcool ou de drogues illicites, le gain de poids de la mère, les pathologies concomitantes de la mère...

A ces deux issues néonatales défavorables, la présence d'insomnie chez les nouveau-nés exposés, qu'ils soient prématurés ou non, nous conforte dans cette direction. Tout en respectant la durée totale de sommeil, les nouveau-nés de mères dépressives ont un sommeil profond (ou lent) moins long²². De même, chez les adultes, la réduction de la dose d'ISRS a été associée, quelques jours après, à une

augmentation de la phase de sommeil paradoxal (ou actif) ⁷⁰. Ceci correspondrait à une soudaine diminution de sérotonine au niveau de la synapse ⁷⁰.

Les effets de la dépression et des troubles anxieux d'une mère non traitée sur le fœtus et le nouveau-né sont comparables à ceux d'une exposition à un IRS. Notre étude ne prenant pas en compte un groupe dont la mère présenterait une maladie mentale non traitée. Elle ne vérifie pas non plus la stabilité du statut psychiatrique des mères, ni l'efficacité de leur traitement. Nous ne pouvons donc pas affirmer avec certitude que ces issues néonatales défavorables sont causées par les IRS ou par la pathologie maternelle.

4. Conduite à tenir

La FDA⁶ (Food and Drug Administration) et Santé Canada⁵ préconisent de diminuer progressivement la dose d'IRS au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse pour réduire ou prévenir ces symptômes. Néanmoins, il ne faut pas oublier le bien-être de la mère et conserver son équilibre psychique autant pour son futur enfant, que pour elle-même ou son entourage. La dépression est une maladie bien réelle et traitable ²⁷.

Les mères dépressives et/ou anxieuses se sentent responsables des issues défavorables de leur grossesse et ont peur de prendre une mauvaise décision vis-à-vis de leur nouveau-né. Leur culpabilité augmente leur anxiété et/ou dépression et contribue à affecter négativement la relation avec son enfant. La dépression chez une mère pendant la grossesse et les 1ers mois post-partum constitue un facteur de risque pour une psychose précoce chez son enfant ⁸⁹.

Ainsi, aux vues de la gravité des risques d'une dépression ou d'une anxiété non traitées, il semble recommandable de traiter une mère qui en a besoin. A cela s'ajoute qu'une augmentation de dose peut être nécessaire, principalement au cours du 3^{ème} trimestre, et que cette augmentation n'est dans ce cas non préjudiciable pour le fœtus ³⁵.

Notre étude et les précédentes auraient donc tendance à inquiéter davantage ces mères vis-à-vis de la poursuite de leur traitement au cours de la grossesse, et donc d'aggraver leur comportement. Or, dans une étude ⁹⁰ où aucun des trois groupes ne prenait ni tabac, ni alcool ni drogues, aucune issue défavorable n'a été observée chez

des mères dépressives traitées ou non comparé à des mères indemnes de toute maladie mentale. Toutefois, les mères dépressives non traitées étaient probablement moins dépressives que les mères qui nécessitaient un traitement⁹⁰. Le maintien d'un état psychiatrique stable chez des mères dépressives et/ou anxieuses au cours de la grossesse en adaptant la posologie de l'IRS (augmentation de dose chez 65 %), n'a pas montré d'issue néonatale défavorable³⁵.

La décision de prescrire un antidépresseur tient compte de la sévérité des symptômes des mères dépressives et / ou anxieuses. Bien qu'il n'existe aucun consensus définitif sur le recours aux antidépresseurs pendant la grossesse, ils devraient être envisagés chez les femmes qui présentent des symptômes modérés à grave et qui n'ont pas réagi à des traitements non pharmacologiques¹⁹.

L'intérêt des antidépresseurs est évident pour les femmes enceintes gravement dépressives mais il est moins évident pour les femmes légèrement dépressives et anxieuses, chez qui les traitements non pharmacologiques devraient être privilégiés²⁷.

Un fort attachement entre la mère et son futur enfant peut augmenter la participation de la femme enceinte à recourir à une bonne hygiène de vie²⁹.

La dépression au cours de la grossesse affecte négativement l'hygiène de vie et l'hygiène de vie a un effet significatif sur le bien-être de la mère et l'issue de grossesse²⁹. Ainsi, on peut supposer que le traitement de la dépression pendant la grossesse peut améliorer son issue²⁹.

Il est donc primordial de rassurer ces mères et de leur rappeler ce qu'elles peuvent faire de positif pour leur futur enfant :

- se sentir bien tout au long de la grossesse même si cela nécessite un traitement
- bien respecter une bonne hygiène de vie au cours de la grossesse et après l'accouchement
- consulter régulièrement un médecin tout au long de la grossesse pour évaluer la stabilité de ses pathologies et adapter ses traitements si besoin.

Il est aussi important que les professionnels de la santé connaissent les risques d'une maladie mentale non traitée et puissent identifier les femmes à plus haut risque de dépression, jeunes, primipares, enfant en bas âge, ayant subi des abus sexuels,

faible niveau d'éducation, faible statut socio-économique) ²⁹. L'échelle d'Édimbourg semble un outil efficace pour identifier ces femmes à risque ⁴². Il est crucial de déceler la dépression tôt durant la grossesse ⁴².

Les médecins devraient s'alerter devant des signes précurseurs de dépression et traiter ou référer à un psychiatre avant que les symptômes signalent un diagnostic de dépression et avant que la dépression n'interfère avec la vie quotidienne ^{18,42}.

Il est aussi très important d'expliquer le risque d'une dépression ou d'une anxiété non traitée aux futures mères concernées en les rassurant vis-à-vis de leur traitement et en essayant de leur faire comprendre que tout ceci est dans leur intérêt ainsi que celui de leur futur enfant.

L'humeur de la mère doit être étroitement suivie tout au long de la grossesse, particulièrement au 3^{ème} trimestre où les changements physiologiques peuvent conduire à exiger des modifications de dose ³⁵.

CONCLUSION

MEMOIRE SOUTENU PAR : Claire Agogué

TITRE : Manifestations néonatales liées à la prise d'Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine au 3^{ème} trimestre de grossesse : étude de cohorte rétrospective.

Un nouveau-né dont la mère a reçu un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) pour une pathologie psychiatrique quelle qu'elle soit, pendant au moins un mois avant l'accouchement a plus de risques de présenter des difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine qu'un nouveau-né dont la mère n'a pas de maladie mentale et n'est pas traitée par un IRS. Après ajustement, il s'est avéré que le taux de manifestations est relié principalement à la prématurité, et de façon moindre à la prise d'un IRS, à l'âge de la mère et à la consommation de tabac.

Les manifestations observées dans notre étude confirment les conclusions de la majorité des études antérieures. Les manifestations néonatales spécifiques des nouveau-nés exposés à un IRS *in utero* sont l'hypertonie, les spasmes et l'irritabilité. Ces nouveau-nés sont également plus nombreux à présenter une détresse respiratoire, sont plus agités et ont plus de troubles du sommeil comparativement aux nouveau-nés non exposés.

Il faut souligner ici que ces manifestations, dont nous avons fait le recueil exhaustif, ne sont pas inquiétantes pour les nouveau-nés à terme chez qui elles sont transitoires et bénignes.

En revanche, elles suscitent plus d'inquiétudes pour les prématurés. La prise d'IRS semble être associée à la prématurité, qui demeure la principale cause de transfert du nouveau-né en soins spécialisés. Les prématurés présentent plus souvent des complications nécessitant des soins supplémentaires. Ils sont probablement plus sensibles aux effets des IRS car ils sont plus fragiles et immatures.

L'influence d'un traitement sur le taux de nouveau-nés de petit poids pour l'âge gestationnel enfin, reste difficile à établir avec certitude. En effet, comme pour le taux de prématurité, il faut prendre en considération le fait que les mères atteintes de troubles de l'humeur ou anxieux sévères non traités, ou insuffisamment traités, présentent des issues de grossesse défavorables similaires à celles reliées à la prise d'antidépresseurs. On ne peut donc pas exclure tout lien entre celles-ci et la prise d'un IRS ou la condition psychiatrique de la mère.

Compte tenu des effets potentiels d'une pathologie psychiatrique maternelle sur le fœtus ou le nouveau-né, il ne semble pas adéquat d'inquiéter les mères qui relèvent d'un traitement médicamenteux par IRS en fin de grossesse, ni leur équipe traitante. En revanche, il est important de les informer au sujet des manifestations temporaires possibles. Il faut garder à l'esprit que le traitement optimal d'une dépression ou d'un trouble anxieux chez une femme enceinte poursuit un double objectif, qui consiste à minimiser le risque pour le fœtus d'une part et à optimiser les bénéfices pour la mère d'autre part. Dans cette perspective, la décision de diminuer les doses voire d'interrompre le traitement au cours de la grossesse n'est pas sans risque pour la patiente et peut se révéler inefficace voire néfaste. La prise en compte des facteurs de risque et de la sévérité de la maladie est dans ce cas indispensable.

Une étude prospective à plus grande échelle statuant sur la stabilité psychiatrique des mères traitées par IRS avec possibilité d'ajustement posologique permettrait certainement d'apporter des réponses aux questions soulevées ici.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 9 mars 2006

LE DOYEN


P. DEMENGE



LE PRESIDENT DU MEMOIRE


J. CALOP

Pr Jean CALOP
Pharmacien PH Chef de Service
Pavillon MOIDIEU
C.H.U. GRENOBLE
B.P. 217
38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tél. : 76 76 55 54

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chambers C, Johnson K, Dick L, Felix R, Jones K. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335(14):1010-5.
2. Costei A, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(11):1129-32.
3. Nordeng H, Lindemann R, Perminov K, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001;90(3):288-91.
4. Jaiswal S, Coombs R, Isbister G. Paroxetine withdrawal in a neonate with historical and laboratory confirmation. *Eur J Pediatr* 2003;162(10):723-4.
5. Santé Canada. Avis au sujet d'effets indésirables possibles des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et autres antidépresseurs sur le nouveau-né. Avis/Mise en garde. Ottawa, Ontario, Canada: Santé Canada, 2004.
6. Food and Drug Administration. FDA Medwatch Drug Alert on Effexor (venlafaxine HCl) and Effexor XR (venlafaxine HCl). USA: US FDA, 2004.
7. Santé Canada. Rapport sur les maladies mentales au Canada. Ottawa, Canada, 2002.
8. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Troubles mentaux et représentations de la santé mentale. Paris, France: Ministère de l'emploi, du travail et de la cohésion sociale. Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, 2004.
9. Department of Mental health and substances dependence. Women's Mental Health. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2000: 122.
10. Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments. Étude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. Paris, France: Agence du médicament, 1998.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
12. Organisation mondiale de la santé. Classification statistique Internationale des maladies. 10^{ème} Ed (CIM -10). Geneva: OMS, 1997.
13. Association Nationale pour l'Accréditation et l'Évaluation de la Santé. Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. Paris: ANAES, 2001.
14. Statistiques Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (Étude ESCC). Ottawa, Ontario, Canada: Statistiques Canada, 2003.
15. Auvray L, Doussin A, Le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2002. Paris, France: Centre de Recherche d'Étude et de Documentation en Économie de la Santé, 2003.

16. Société Canadienne de Pédiatrie. La dépression de la mère et le développement de l'enfant. *Paediatr Child Health* 2004;9(8):589--98.
17. Institut Canadien d'information sur la santé. Rapport de surveillance de la santé des femmes. Ottawa, Ontario, Canada: Santé Canada, 2003: 101.
18. Nonacs R, Cohen L. Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26(3):547-62.
19. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, *et al.* Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000;157(12):1933-40.
20. Marcus S, Barry K, Flynn H, Tandon R, Greden J. Treatment guidelines for depression in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(1):61-70.
21. Casper R, Fleisher B, Lee-Ancayas J, *et al.* Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003;142(4):402-8.
22. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, *et al.* Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depress Anxiety* 2003;17(3):140-51.
23. Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 2:29-33.
24. Craig M, Abel K. Prescribing for psychiatric disorders in pregnancy and lactation. *Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol* 2001;5(6):1013-30.
25. Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(1):44-8.
26. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):698-709.
27. Stewart D. Depression during pregnancy. *Can Fam Physician* 2005;51:1061-7.
28. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, *et al.* Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *Jama* 2005;293(19):2372-83.
29. Lindgren K. Relationships among maternal-fetal attachment, prenatal depression, and health practices in pregnancy. *Res Nurs Health* 2001;24(3):203-17.
30. Wisner K, Gelenberg A, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *Jama* 1999;282(13):1264-9.
31. Hendrick V, Altshuler L. Management of major depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002;159(10):1667-73.
32. Ferro T, Verdelli H, Pierre F, Weissman M. Screening for depression in mothers bringing their offspring for evaluation or treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):375-9.
33. Bonari L, Bennett H, Einarson A, Koren G. Risks of untreated depression during pregnancy. *Can Fam Physician* 2004;50:37-9.

34. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, *et al.* Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *Jama* 2006;295(5):499-507.
35. Hostetter A, Stowe Z, Strader JJ, McLaughlin E, Llewellyn A. Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depress Anxiety* 2000;11(2):51-7.
36. Gentile S. SSRIs in pregnancy and lactation: emphasis on neurodevelopmental outcome. *CNS Drugs* 2005;19(7):623-33.
37. Misri S, Oberlander T, Fairbrother N, *et al.* Relation between prenatal maternal mood and anxiety and neonatal health. *Can J Psychiatry* 2004;49(10):684-9.
38. Cohen LS, Heller VL, Bailey JW, Grush L, Ablon JS, Bouffard SM. Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2000;48(10):996-1000.
39. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, *et al.* Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1728-30.
40. Simon G, Cunningham M, Davis R. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159(12):2055-61.
41. Association des pharmaciens du Canada. Therapeutic choices. 4th ed. Ottawa, Ontario, Canada: Gray, J., 2003.
42. Ryan D, Milis L, Misri N. Depression during pregnancy. *Can Fam Physician* 2005;51:1087-93.
43. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 2001;24(3):183-97.
44. IMS health Canada. Drugs used in treatment of depression 2003. Index Canadien des maladies et traitements. Ottawa, Ontario, Canada: Santé Canada, 2003.
45. Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. San Diego, California, USA: Brunton, L, 2005.
46. Katzung B. Pharmacologie fondamentale et clinique. 7^{ème} Ed ed. Stanford, CT: Appleton and Lange, 1998.
47. Hale T. Medications and mothers'milk. 11th ed. Amarillo, Texas, USA: Pharmasoft, 2004.
48. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):993-6.
49. Carrasco J, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *Int J Clin Pract* 2005;59(12):1428-34.
50. Vidal CIM. Issy les Moulineaux, France: Bouvier, V, 2006.
51. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. Hudson: Lexi-comp, 2004.

52. Currie J. La marchandisation de la dépression: la prescription des IRSR aux femmes. Ottawa, Ontario, Canada: Action pour la protection de la santé des femmes, 2005.
53. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, Kuss H, Ackenheil M, Möller H. The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuosci* 1998;248:96-103.
54. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):720-6.
55. Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. New grades of recommendations from the canadian task force on preventive health care. *CMAJ* 2003;169(3):207-8.
56. Département de la recherche clinique et du développement. Loi Huriet-serusclat n°88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée, relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.
57. Altshuler L, Hendrick V, Cohen L. An update on mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2000;2:210-22.
58. Cissoko H, Swortfiguer D, Giraudeau B, Jonville-Bera A, Autret-Leca E. [Neonatal outcome after exposure to selective serotonin reuptake inhibitors late in pregnancy]. *Arch Pediatr* 2005;12(7):1081-4.
59. Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55(7):503-8.
60. Kulin N, Pastuszak A, Sage S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *Jama* 1998;279(8):609-10.
61. Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(4):312-6.
62. Martin B, Forget J, Pellerin A. Les antidépresseurs et la grossesse: connaissances actuelles. *Québec Pharmacie* 2000;47(7):550-4.
63. Martin B, Pellerin A. Complications néonatales reliées à la pharmacothérapie maternelle. *Québec Pharmacie* 2003;50(7):553-7.
64. 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;25(1):59-73.
65. Santé Canada. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvé par Santé Canada concernant le Paxil (paroxétine). Ottawa, Ontario, Canada: Santé Canada, 2005.
66. Afssaps. Paroxétine et risque de malformation congénitale. Paris: Afssaps, 2005.
67. Système canadien de surveillance périnatale. Poids à la naissance pour l'âge gestationnel. Ottawa, Ontario, Canada: Santé Canada, 1996.

68. Hendrick V, Smith L, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(3):812-5.
69. Oberlander T, Misri S, Fitzgerald C, Kostaras X, Rurak D, Riggs W. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004;65(2):230-7.
70. Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004;113(2):368-75.
71. Goldstein D. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(6):417-20.
72. Stiskal J, Kulin N, Koren G, Ho T, Ito S. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84(2):134-5.
73. Dahl M, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry* 1997;171:391-2.
74. Santos R, Pergolizzi J. Transient neonatal jitteriness due to maternal use of sertraline (Zoloft). *J Perinatol* 2004;24(6):392-4.
75. Morag I, Batash D, Keidar R, Bulkowstein M, Heyman E. Paroxetine use throughout pregnancy: does it pose any risk to the neonate? *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(1):97-100.
76. Chambers C, Hernandez-Diaz S, Van Marter L, *et al.* Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354(6):579-87.
77. Pan J, Shen W. Serotonin syndrome induced by low-dose venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2003;37(2):209-11.
78. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(2):173-6.
79. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. La situation périnatale en France en 2003. Paris, France: Ministère de l'emploi, du travail et de la cohésion sociale. Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, 2005.
80. Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques. Le diabète au Canada. Deuxième édition. Ottawa, Ontario, Canada: Santé Canada, 2002: 84.
81. Gilmour H, Wilkins K. Migraine. Rapports sur la santé. Ottawa, Ontario, Canada: Statistique Canada, 2000: 45.
82. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Recommandations et références médicales. *Le concours médical* 1996;42(5).
83. Gentili C, Panicucci P, Guazzelli M. Psychiatric comorbidity and chronicisation in primary headache. *J Headache Pain* 2005;6(4):338-40.
84. Goodwin R, Fergusson D, Horwood L. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. *Psychol Med* 2004;34(8):1465-74.

85. Katon W, Richardson L, Lozano P, McCauley E. The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychosom Med* 2004;66(3):349-55.
86. Torelli P, D'Amico D. An updated review of migraine and co-morbid psychiatric disorders. *Neurol Sci* 2004;25(suppl 3):234-5.
87. Institut Canadien d'Information sur la Santé. Donner naissance au Canada, un profil régional. Ottawa, Ontario, Canada: Santé Canada, 2004: 83.
88. Nordeng H, Spigset O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. *Drug Saf* 2005;28(7):565-81.
89. Ferrari P, Botbol M, Sibertin-Blanc D, *et al.* [Epidemiological study of maternal depression as a risk factor in the developing of early childhood psychosis]. *Psychiatr Infant* 1991;34(1):35-97.
90. Suri R, Altshuler L, Hendrick V, Rasgon N, Lee E, Mintz J. The impact of depression and fluoxetine treatment on obstetrical outcome. *Arch Women Ment Health* 2004;7(3):193-200.

ANNEXES

Annexe 1

Tableau de comparaison de notre étude aux 12 études similaires

1er auteur année	Devis de l'étude	IRS administré	Effectif du groupe exposé *	Effectif du groupe contrôlé	Taux de manifestations	Durée des manifestations	Taux de prématurité augmenté ?	Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PAG) ?	Admission en soins spécialisés augmenté ?	Durée de séjour augmentée ?
Chambers 1996¹	prospective et rétrospective	fluoxétine	73	101**	31,5 % vs 8,9 % RR=8,7	NP	Oui 14 % vs 4 %	Non après analyse	Oui RR=2,6	NS
Casper 2003²¹	prospective et rétrospective	Sertraline paroxétine luoxétine	23	13	48% vs 0%	NP	Non, Diminué 3 % vs 8 %	Non	Oui, 23 % vs 0 %	NS
Costei 2002²	prospective	fluoxétine	55	27**	22 % vs 11 % RR=4,0	1-2 semaines	Oui 20 % vs 4 %	Non	Oui, non précisé	Oui, non précisé
Laine 2003⁵⁴	prospective	fluoxétine:10 citalopram:10	20	20	85 % vs 45 % RR=1,9	1-4 jours jusqu'à 2 semaines	Non	Non	NP	NS
Oberlander 2004⁶⁹	prospective + révision dossiers	paroxétine:17 fluoxétine:7 sertraline:4	28	23	25 % vs 9 % RR=3,5 ns	2 jours	Non	Non	Oui, 2 % vs 0 %	Non 3,4 jrs vs 3,9 jrs
Zeskind 2004⁷⁰	prospective + révision dossiers	sertraline:5 citalopram:5 paroxétine:3 fluoxétine:1 association:2 association+bupropion:1	17	17	plus de trémulations	NP	NP	Non	NP	NP
Hendricks 2003h⁶⁸	recrutement prospectif + révision dossiers	fluoxétine:15 sertraline:11 paroxétine:8 citalopram:4	131	aucun	25%	NP	Non	Oui	10,6 % 2jrs à 2 semaines	NP
Cissoko 2005⁵⁸	recrutement prospectif + révision dossiers	fluoxétine:14 fluvoxamine:6 paroxétine:4 citalopram, sertraline, venlafaxine : 1 chacun	27	aucun	19%	NP	Non	NP	NP	Non précisé 4,5 jrs
CHU Sainte Justine 2005	rétrospective	paroxétine:46 fluoxétine:10 citalopram:6 sertraline:3 fluvoxamine:2 venlafaxine:9	76	90	à terme : 69 % vs 38 % prématurés : 100 % vs 75 %	3 jours (médiane) jusqu'à 1 semaine	Oui, 27,6 vs 8,9	Oui, PAG mais ns	Non après ajustement	Oui, 2,4 vs 3,9

1er auteur année	Devis de l'étude	IRS administré	Effectif du groupe exposé *	Effectif du groupe contrôle	Taux de manifestations	Durée des manifestations	Taux de prématurité augmenté ?	Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PAG) ?	Admission en soins spécialisés augmenté ?	Durée de séjour augmentée ?
CHU Sainte Justine 2005	rétrospective	paroxétine:46 fluoxétine:10 citalopram:6 sertraline:3 fluvoxamine:2 venlafaxine:9	76	90	à terme : 69 % vs 38 % prématurés : 100 % vs 75 %	3 jours (médiane) jusqu'à 1 semaine	Oui, 27,6 vs 8,9	Oui, PAG mais NS	Non après ajustement	Oui, 2,4 vs 3,9
Simon 2002⁴⁰	rétrospective (base de données) + révision dossiers	fluoxétine:129 sertraline:32 paroxétine:28	185	185 appariés sur les mères	NP	NP	Oui, 10 % vs 3 %	Oui, PAG	NP	NP
Cohen 2000³⁸	rétrospective	fluoxétine	53	11**	RR=3,3 ns 30 % vs 9 %	NP	Non, diminué 4 % vs 9 %	NP	RR=2,1ns 19 % vs 9 %	NP
Kallen 2004⁶¹	prospective (base de données)	citalopram:285 paroxétine:106 fluoxétine:91 sertraline:77	558	573728	6 % vs 3 %	NP	Oui, 11 % vs 5 %	Non, 2 %	NP	NP
Goldstein 1995⁷¹	prospective et rétrospective (registre)	fluoxétine	112	3888000	13%	NP	Oui, 6 % vs 3 % RR=1,9 ns	NP	NP	NP

Présentation des résultats : exposé versus non exposé

** exposition précoce à la fluoxétine (exposition interrompu au moins deux mois avant l'accouchement)

* exposition pendant au moins un mois avant l'accouchement (souvent au moins tout le 3ème trimestre)

NP=non précisé

RR=risque relatif

ns=non significatif

Vs=versus, comparé à

Annexe 2

Outils de recueil

PROFIL DU NOUVEAU-NE

N° de dossier du nouveau-né : _____

Date et heure de congé : __ / __ / 200 __ // __ h

Données de l'accouchement

Date de naissance : __ / __ / 200 __ // __ h

Age gestationnel :sem.....jr

Sexe : M F

Poids naissance :g

Score d'Apgar (1/5/10 min): _ / _ / _

pH du cordon :

Anomalies mineures : Malformations majeures :

.....

.....

.....

Suivi (J1=24 premières heures de vie ; J2=de24 à 48 h de vie ;...) Indiquer jour et heure de naissance

	Jour :								
Transfert du nouveau-né	pouponnière, mère-enfant								
	SI ou ST								

Système nerveux central

	Jour :								
Mouvements anormaux	Trémulation, tremblement								
	agitation								
	myoclonie								
	convulsion								
	Autres : spasme								
Mobilité /tonus musculaire	Normal								
	Diminué								
	Augmenté								
Irritabilité									
Sommeil	sommeil agité/insomnie								
	somnolence/léthargie								

Système respiratoire

	Jour :								
Respiration	Normale								
	Tirage des muscles intercostaux								
	Apnée / Bradycardie								
	Autres								
Type de respiration	Ventilation libre								
	Ventilation (sac, TN, CPP, Infant Flow)								
	Intubation								

Système digestif

	Jour :								
Problèmes digestifs	vomissement								
	diarrhée								
	nausée								
	Autres								

Traitements reçus (dates, posologies) **SAUF** vitamine K et érythromycine ophtalmique

.....

Résultats biologiques

Jour :							
Photothérapie suite à hyper bilirubinémie							

Tableau de données noter la valeur si > ou < aux valeurs de référence OU inscrire la lettre N

Glycémie	J1:1.7-5 Après : 2.8-5 mmol/L						
FC	100-170 battements/min						
FR	20-60 cycles/min						

GUIDE DE COLLECTE DES DONNÉES

L'emplacement des données dans le dossier médical est classé selon l'ordre de priorité.

Dossier de la mère

VARIABLES ET DÉFINITIONS	UNITÉS	EMPLACEMENT DANS LE DOSSIER
Date de naissance	jj/mm/aa	1. Sommaire d'accouchement 2. Notes d'évolution du médecin
Âge	ans	Sommaire d'accouchement (section grossesse ou admission)
G (gravidité)= nb de grossesse total incluant celle en cours P (parité)= nb d'enfant né à plus de 20 semaines de grossesse T =nb d'enfant à terme AS = nb d'avortement spontané (< 20 semaines)		1. Sommaire d'accouchement (section grossesse ou admission) 2. Notes d'évolution du médecin 3. Dossier obstétrical (si présent dans le dossier)
AT / IVG = nb d'avortement thérapeutique ou volontaires		1. Notes d'évolution du médecin 2. Évaluation de l'infirmière (section antécédents obstétricaux)
Consommation d'alcool préciser la quantité consommée		1. Notes d'évolution du médecin 2. Dossier obstétrical
Consommation de table préciser la quantité consommée		1. Sommaire d'accouchement (section antécédents médicaux) 2. Dossier obstétrical
Consommation drogue préciser la quantité consommée		1. Sommaire d'accouchement (section antécédents médicaux) 2. Dossier obstétrical
Date des dernières menstruations (DDM)	jj/mm/aa	1. Notes d'évolution par le médecin 2. Évaluation de l'infirmière (section admission) 2. Dossier obstétrical
Date prévue d'accouchement (DPA) : calculée à partir de la DDM	jj/mm/aa	1. Évaluation de l'infirmière (section admission) 2. Notes d'évolution du médecin
Prise d'antidépresseur : Agent Dose Durée	mg/jr	1. Notes d'évolution du médecin 2. Ordonnances médicales 3. Dossier obstétrical 4. FADM (feuille d'administration des médicaments)
Date de dernière prise de l'antidépresseur		FADM
Indication de l'antidépresseur : dépression, trouble obsessionnel compulsif, attaque de panique, etc)		Notes d'évolution du médecin
Autres traitements habituels pris depuis au moins le dernier trimestre	(Agent/année de début)	Notes d'évolution du médecin
Antécédents médicaux (Pathologie/année de début)		1. Évaluation de l'infirmière (section antécédents médicaux) 2. Notes d'évolution du médecin 3. Dossier obstétrical (si présent dans le

		dossier)
Poids avant la grossesse Poids avant l'accouchement	kg	Dossier obstétrical (si présent dans le dossier)
Type d'accouchement : voie vaginale, vaginale avec instrument (ex. forceps), césarienne		Sommaire d'accouchement (section accouchement)
Type d'anesthésie : mode d'administration par voie épidurale, rachidienne, locale ou générale		1. Sommaire d'accouchement (section médicament) 2. Protocole d'anesthésie
Complications du travail Indication de la césarienne Complications de la grossesse		1. Sommaire d'accouchement (section grossesse) 2. Notes d'évolution du médecin

Dossier de l'enfant

VARIABLES ET DÉFINITIONS	UNITÉS	EMPLACEMENT DANS LE DOSSIER
Date et heure de congé	jj/mm/aa heure	Dernière feuille des notes d'évolution de l'infirmière
Date de naissance	jj/mm/aa heure	Sommaire d'accouchement (section accouchement)
Age gestationnel : nombre de semaines et nombre de jours sur sept écoulé entre la date des dernières menstruations de la mère (DDM) et la naissance	Semaine et jour	Sommaire d'accouchement (section accouchement)
Sexe		Information du nouveau-né (section nouveau-né)
Poids à la naissance (en salle d'accouchement)	g	Sommaire d'accouchement (section nouveau-né)
Score d'Apgar : évaluation de la vitalité et de la capacité d'adaptation respiratoire du nouveau-né dès la naissance. Les paramètres utilisés pour déterminer ce score sont l'activité cardiaque et respiratoire, le tonus musculaire, la réactivité (stimulation) et la coloration cutanée. Ce score se situe entre 0-10 et doit être coté à 1, 5 et 10 min après la naissance. Il doit être supérieur à 7 dès les 5 premières minutes de vie.		1. Information du nouveau-né (section nouveau-né) 2. Sommaire d'accouchement (section nouveau-né)
PH du cordon ombilical : valeur du PH du sang de l'artère ombilical		Sommaire d'accouchement (section procédure)
Malformations mineures : anomalies qui sont tolérables et qui peuvent nécessiter une chirurgie moins invasive ou à visée esthétique		Examen objectif
Malformations majeures : anomalies qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou qui peuvent nécessiter une chirurgie lourde de correction		Examen objectif
Transfert du nouveau-né : à la pouponnière (pendant 4h après un accouchement par voie vaginale et pendant 24-48h après une césarienne) ou mère-enfant si le nouveau-né ne présente		1. Information du nouveau-né (section procédure) 2. Notes d'évolution du médecin 3. Ordonnances médicales

pas de problème, soins intermédiaires (ST) et/ou soins intensifs (SI) s'il y a un problème. Préciser ST ou SI		
Mouvements anormaux : trémulations/tremblements, agitation, myoclonie, convulsions,...		Notes d'évolution (par le médecin ou infirmière)
Mobilité/tonus musculaire :normal, diminué, augmenté (rigidité musculaire)		1. Profil du nouveau-né 2. Notes d'évolution par le médecin
Sommeil agité/insomnie Somnolence/léthargie		Notes d'évolution de l'infirmière
Respiration : normale, tirage (présence d'étirement des muscles intercostaux), apnée/pauses respiratoires, autres		1. Examen objectif 2. Notes d'évolution du médecin 3. Notes d'évolution de l'infirmière
Type de respiration : ventilation libre, ventilation (sac, tube nasale, CPP, Infant Flow), intubation		Sommaire d'accouchement (section nouveau-né)
Problèmes digestifs :diarrhée, vomissement, etc		Notes d'évolution de l'infirmière
Traitements pharmacologiques reçus après l'accouchement (sauf la vitamine K et l'érythromycine ophtalmique)		1. FADM 2. Feuille d'admission du nouveau-né (si transféré à la pouponnière)
Nombre de jour de photothérapie suite a une hyperbilirunémie		Notes d'évolution du nouveau-né
Indiquer les valeurs hors normes de références		
Glycémie J1 : 1,7-5 mmol/L J2-... : 2,8-5mmol/L	mmol/L	Résultats biologiques
Fréquence cardiaque 100-170 batt/min	Battement s/minute	Feuille graphique
Fréquence respiratoire 20-60 cycles/min	Cycles/mi nute	Feuille graphique

Annexe 3

Accords et autorisations

Le 7 mai 2004



**HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE**
*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Madame Ema Ferreira
Département de pharmacie
Hôpital Sainte-Justine
*Le centre hospitalier universitaire mère-enfant
Université de Montréal*

Objet : Réponse à votre demande d'approbation de projet

Direction des Services
professionnels

Lucie Poitras, m.d.
Directrice

Lucie Malo
Adjointe administrative

Jean Charest, m.d.
Directeur-adjoint

Sylvie Talbot, AMA
Coordonnatrice de projets

Stéphanie Froissart, M.Sc.
Chargée de projets

Michelyne Dupont
Secrétaire administrative

Madame,

Il nous fait plaisir de vous donner l'autorisation de la Direction des services professionnels concernant votre demande de révision de dossiers médicaux dans le cadre de votre recherche intitulé : « Analyse rétrospective de dossiers-patients archivés ».

Nous transmettrons copie de votre demande au chef des archives médicales qui se fera un plaisir de vous aider dans votre démarche car plusieurs dossiers inactifs sont archivés à l'extérieur et elle vous communiquera les frais encourus à votre demande.

Nous vous prions d'agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

La Directrice des Services professionnels

Lucie Poitras, m.d.

c.c. : Chef des archives
M. Therrien, Centre de recherche

Tél.: (514) 345-4625 / Fax.: (514) 345-4805
Emails: Lucie_Poitras@ssss.gouv.qc.ca
hsjdsp24@total.net

Le 09 décembre, 2004

Dre Ema Ferreira
Pharmacie
Étage B Bloc 1



CENTRE
DE RECHERCHE
DE L'HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE
*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

OBJET: Titre du projet:

Complications néonatales suite à la prise d'antidépresseurs ISRS en fin de grossesse

Responsables du projet: Ema Ferreira Pharm.D, Claire Agogué, interne en pharmacie (France) et Brigitte Martin, B.Pharm, M.Sc. Collaborateurs: Drs A.M. Carceller, D. Francoeur, M. Saint-André et A. Bérard

Chère Docteure,

Tel que le requiert le règlement établi par le Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, concernant la soumission d'un projet de recherche pour approbation, à titre de directeur, j'ai pris connaissance et approuvé votre projet de recherche mentionné en objet.

Par ailleurs, nous vous prions de faire parvenir, par écrit, au comité d'éthique de la recherche, les renseignements suivants:

1. L'avertir si le projet n'est pas initié pour quelque raison que ce soit.
2. L'avertir également si le projet n'a pas reçu le financement budgété.
3. L'informer des publications ou des retombées du projet.

De plus, dans un an, nous vous relancerons au sujet de l'état d'avancement du projet.

Recevez nos meilleures salutations,

Emile Levy, M.D., Ph.D.
Directeur du Centre de recherche

3175, Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec)
H3T 1C5

LISTE DES TABLES

Tableau I - Maladies mentales.....	8
Tableau II - Prévalences des maladies mentales au Canada et en France pour la population générale et pour les ^{&} femmes.	10
Tableau III - Pharmacologie et pharmacocinétique des IRS	19
Tableau IV - Indications des IRS en France et en Amérique du Nord.....	19
Tableau V – Comparaison du syndrome de retrait et du syndrome sérotoninergique	21
Tableau VI -Symptômes observés dans les études et cas rapportés	27
Tableau VII - Benzodiazépines et doses exclusives.....	35
Tableau VIII - Caractéristiques démographiques des mères.	42
Tableau IX - Caractéristiques médicales et obstétricales des mères.	43
Tableau X - Doses d'antidépresseurs.....	44
Tableau XI Caractéristiques des nouveau-nés.....	45
Tableau XII- Manifestations néonatales : Odds Ratios.....	46
Tableau XIII - Délais de survenue des manifestations par système.	49
Tableau XIV- Durée des manifestations par système	50
Tableau XV - Durée de séjour en jours calculé à partir des heures.....	50
Tableau XVI - Admission en soins spécialisés : OR.....	51
Tableau XVII - Durée de séjour dans les différentes Unité de soins	52
Tableau XVIII - Valeur de l'âge gestationnel (en semaine)	53
Tableau XIX - Prématurité : OR.....	53
Tableau XX - Valeur des poids de naissance (en grammes)	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Proportion d'IRS pris par les mères traitées (N=76)	43
Figure 3 - Manifestations néonatales par système pour tous les nouveau-nés (%)..	45
Figure 4 - Manifestations néonatales par système pour les nouveau-nés à termes et les prématurés (%)	46
Figure 5 - Détail des manifestations pour les nouveau-nés à terme (en %)	47
Figure 6 - Détail des manifestations pour les nouveau-nés prématurés (en %).	48
Figure 7 -Taux d'admission en soins spécialisés	51
Figure 8 - Répartition des nouveau-nés selon leur âge gestationnel (%).	52
Figure 9 - Répartition des nouveau-nés selon leur poids de naissance. (%)	53

LISTE DES ABREVIATIONS

CHU	Centre Hospitalier Universitaire
GAG	Grans poids pour l'Age Gestationnel
IRS	Inhibiteur de Recapture de la Serotonine
IRSNA	Inhibiteur de la Recapture de la Serotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Serotonine
MW	Tests de Mann and Witney
NC	Non Calculable
NP	Non précisé
NS	Non Significatif
OR	Odd Ratio
PAG	Petit poids pour l'Age Gestationnel
RR	Risque Relatif
SD	Standard Deviation ou écart-type

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	7
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	8
1. Définitions	8
1.1. Les maladies mentales	8
1.2. La dépression	8
1.3. Les troubles anxieux	9
2. Epidémiologie.....	9
2.1. Dans la population générale	10
2.2. Chez Les femmes	10
2.3. Comorbidités	11
3. Les risques de ces maladies mentales	11
3.1. Pour la femme enceinte	11
3.2. Pour le fœtus, le nouveau-né et l'enfant	13
4. Traitement de la dépression et des troubles anxieux	15
4.1. Objectifs	15
4.2. Traitement non pharmacothérapeutiques	16
4.3. Les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine	17
5. IRS et grossesse.....	21
5.1. Attitude des femmes / Inquiétudes	22
5.2. Effet des médicaments sur le fœtus	23
5.3. Effets d'une exposition au premier trimestre de grossesse	23
5.4. Issues néonatales défavorables	24
5.5. Effets comportementaux	28
5.6. Syndrome de retrait ou syndrome sérotoninergique ?	28
POPULATION ET METHODE.....	31
1. Présentation de l'étude.....	31
1.1. Objectifs de l'étude	31

1.2. Design de l'étude	31
1.3. Traitements comparés	32
1.4. Préparation de l'étude	33
2. Population étudiée	34
2.1. Critères de sélection du groupe exposé	34
2.2. Critères de sélection du groupe non exposé	35
2.3. Variables recherchées	36
2.4. Déroulement de l'étude	39
3. Analyse statistique	40
4. Accords et autorisation (cf. annexe 3)	41
RESULTATS	42
1. Données générales	42
1.1. Caractéristiques des mères	42
1.2. Caractéristiques des nouveau-nés	44
2. Manifestations néonatales	45
2.1. Nouveau-nés à terme	47
2.2. Nouveau-nés prématurés	48
3. Délais de survenue et durées	49
3.1. Délai de survenue des manifestations	49
3.2. Durée des manifestations	49
3.3. Durée de séjour	50
4. Autres issues néonatales et conséquences	51
4.1. Admission en soins spécialisés	51
4.2. Prématurité	52
4.3. Poids pour l'âge gestationnel	53
4.4. Traitement médicamenteux en sus	54
DISCUSSION	55
1. Intérêts et limites de l'étude	55
1.1. Avantages	55
1.2. Limites	56
1.3. Facteurs de confusion	58
2. Données générales	59
3. Manifestations néonatales symptômes, durée, délais	59

3.1. Concernant tous les nouveau-nés	59
3.2. Concernant les nouveau-nés à termes	62
3.3. Concernant les prématurés	63
3.4. Étiologie des manifestations	64
3.5. Prématurité	65
3.6. Etiologie des issues défavorables	66
4. Conduite à tenir	67
CONCLUSION	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	72
ANNEXES	78
LISTE DES TABLES	92
LISTE DES FIGURES	93
LISTE DES ABREVIATIONS	94
TABLE DES MATIERES.....	95
<i>Serment des apothicaires.....</i>	<i>98</i>

Serment des apothicaires

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

- *d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,*
- *d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,*
- *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 corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Galien

Claire AGOGUE - Manifestations néonatales liées à la prise d'Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine au 3^{ème} trimestre de grossesse : étude de cohorte rétrospective.

Mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités - Grenoble 1 - 2006

Un nombre grandissant de femmes sont traitées par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) au cours de la grossesse. Or, des issues néonatales défavorables ont été observées suite à la prise de ces antidépresseurs au 3^{ème} trimestre de grossesse. Les études publiées étant incomplètes, nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective avec groupe témoin pour apporter des précisions sur la nature, la fréquence et la durée de ces issues. Nous avons inclus 70 dyades mères/nouveau-nés dans le groupe traité et 90 dyades dans le groupe témoin. Nos données confirment celles des études antérieures. Les nouveau-nés exposés sont plus nombreux à présenter des manifestations. Toutefois, ces manifestations sont transitoires et bénignes et ne sont pas inquiétantes pour les nouveau-nés à terme. Certaines manifestations sont observées spécifiquement chez les nouveau-nés exposés. L'inquiétude se porte principalement sur les prématurés. Ils présentent plus souvent des complications nécessitant des soins supplémentaires. De plus, la prise d'IRS semble être associée à la prématurité. L'influence d'un traitement sur le taux de nouveau-nés de petit poids pour l'âge gestationnel reste difficile à établir avec certitude. En effet, comme pour le taux de prématurité, il faut prendre en considération le fait que les mères atteintes de troubles de l'humeur ou anxieux sévères non traités, ou insuffisamment traités, présentent des issues de grossesse défavorables similaires à celles reliées à la prise d'antidépresseurs. On ne peut donc pas exclure tout lien entre celles-ci et la prise d'un IRS ou la condition psychiatrique de la mère. Au vu des effets potentiels d'une pathologie psychiatrique maternelle sur le fœtus ou le nouveau-né, il ne semble pas adéquat d'inquiéter les mères qui relèvent d'un traitement médicamenteux par IRS en fin de grossesse, ni leur équipe traitante. En revanche, il est important de les informer au sujet des manifestations temporaires possibles.

MOTS CLES

Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
Manifestations néonatales
Prématurité
Dépression
Anxiété

JURY

Président : Professeur J. Calop
Membres : Professeur A. Ferreira et Mme B. Martin
Docteur P. Andrini
Mme MC. Alberto

DATE DE SOUTENANCE

30 mars 2006

ADRESSE DE L'AUTEUR

[Données à caractère personnel]