



HAL
open science

Prescription d'antidépresseurs pendant la grossesse : une revue des bénéfices et risques basée sur les méta-analyses, et caractérisation de l'hypotonie néonatale

Léa-Gabrielle Eude

► To cite this version:

Léa-Gabrielle Eude. Prescription d'antidépresseurs pendant la grossesse : une revue des bénéfices et risques basée sur les méta-analyses, et caractérisation de l'hypotonie néonatale. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03379855

HAL Id: dumas-03379855

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03379855>

Submitted on 15 Oct 2021

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.

UNIVERSITÉ DE CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 8 juillet 2021

par

Mme EUDE Léa-Gabrielle

Née le 17 mai 1991 à Caen

TITRE DE LA THÈSE :

**Prescription d'antidépresseurs pendant la grossesse : une revue des
bénéfices et risques basée sur les méta-analyses, et caractérisation de
l'hypotonie néonatale.**

Président : Monsieur le Professeur GUENOLE Fabian

Membres : Madame le Docteur FEDRIZZI Sophie

Monsieur le Docteur ALEXANDRE Cénéric

Monsieur le Docteur DESAUNAY Pierre

Directeur de thèse : Dr DESAUNAY Pierre

Année universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZE

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes

Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et Prévention
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri- opératoire
M.	HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.	MAHE Marc-André	Cancérologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication

M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

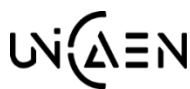
Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie



Université de Caen · Normandie

UFR santé - faculté de médecine

Année universitaire 2020/2021

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZE

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS

HOSPITALIERS

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale

Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M. SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. BANSARD Mathieu	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

À Monsieur le Professeur GUENOLE Fabian, Président du jury.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse et pour la bienveillance dont vous avez fait preuve tout au long de mon cursus. Vos enseignements et votre engagement ont été très précieux et m'ont conforté dans mon choix de choisir la pédopsychiatrie. Veuillez trouver ici, Monsieur le Professeur et cher Président de thèse, la preuve de ma plus profonde gratitude.

À Madame le Docteur FEDRIZZI Sophie, membre du jury.

Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de mon plus profond respect.

À Monsieur le Docteur ALEXANDRE Cénéric, membre du jury.

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Je me souviens de votre implication auprès des patientes de la maternité et de votre disponibilité pour répondre à mes questions. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon estime.

À Monsieur le Docteur DESAUNAY Pierre, directeur de thèse et membre du jury.

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail à tes côtés. Tu as su te rendre très disponible et ton investissement sans faille m'a aidé à garder le cap tout au long de cette thèse. Je te suis reconnaissante pour tout cela.

À tous les médecins qui m'ont inspiré durant mon internat :

Dr NATHOU, merci à toi pour ta bienveillance, c'était un immense plaisir de travailler à tes côtés. Tu as su me donner confiance en moi au tout début de mon internat et me montrer la voie pour la suite.

Dr ANDRO, je vous remercie de m'avoir sensibilisé à la psychanalyse et permis d'affiner mon analyse clinique... et aussi pour votre humour !

Dr BARANGER, je vous remercie de m'avoir donné goût à la psychiatrie de l'adolescent et aidé à mieux la comprendre.

Dr HAGEN et Dr ROULLAND, merci pour votre accueil et pour m'avoir rappelé que la psychiatrie adulte est très intéressante aussi !

Dr LONGOBARDI et Dr CHAUVEL, vous êtes un exemple pour moi. Votre gentillesse, votre investissement pour faire le bien autour de vous et votre disponibilité ont contribué à nous souder parmi les internes. Je vous souhaite de toujours rester ces personnes formidables qui nous inspirent tous.

À ma gestionnaire de scolarité, Mme CURTO, un grand merci pour m'avoir si bien aidé dans mes démarches.

À mes amis et co-internes :

Louise, Enrico, Claudia, Côme, Camille, Paul, Alexandre, Gaëtan, Elvire, François ... et tous les autres. Merci à vous tous pour ces bons moments passés à vos côtés, qui rendent notre internat bien plus agréable !

À mes amis :

Jade, ma DC, ma co-aventurière ... que dire ?! Notre complicité sans faille malgré la distance ces dernières années prouve tout l'amour que l'on se porte. Tu me manques chaque jour mais je comprends et soutiens à fond ta vie au Japon. Je t'admire pour ton courage d'aller au bout de tes rêves malgré les difficultés. A bientôt pour une session cure et papotages sans fin.

Agathe, que de chemin parcouru toutes les deux depuis nos 14 ans ! On a grandi et mûri ensemble mais nos chemins sont restés côte à côte voire se sont de plus en plus rapprochés (jusqu'à devenir collègues !). Merci pour ta fidélité et tous ces bons souvenirs gravés dans ma mémoire (pour le meilleur et parfois le pire ^^).

Amandine, mon amie de lycée et plus encore. Nous sommes restées toujours aussi complices et soudées malgré la distance. Je te remercie de me faire partager ta vie artistique que je n'aurais jamais connue sans toi. Vivement nos retrouvailles car le temps commence à être long sans toi.

Axelle, heureusement que tu es partie à La Réunion !! Depuis cette rencontre à Esquirol puis nos merveilleux moments à La Réunion, on ne s'est plus quittées. J'aime nos discussions philosophiques et le regard que tu portes sur la vie. J'ai l'impression de m'enrichir intellectuellement à tes côtés et je te remercie pour cela. Ne change rien.

Margaux, notre amitié encore plus forte ces dernières années me comble de joie. Tu es une personne formidable et tu ne devrais jamais en douter. J'adore notre nouvelle tradition du bain-papotage et vivement que l'on se fasse un beau voyage ensemble !

Floriane, je remercie la vie d'avoir croisé nos chemins à l'UCPU. J'ai adoré être ta collègue puis ton amie ; ton humour et ta joie de vivre sont un vrai rayon de soleil ! A bientôt pour un mojito sur votre belle terrasse exposée plein Sud 😊

Aurore, merci pour les beaux souvenirs que j'ai avec toi : La Réunion, nos séances bronzette à St Aubin, les soirées médecine, nos apéros-tapas en terrasse... et pour tous ceux à venir !

Caro, ta bonne humeur est contagieuse et j'adore quand tu racontes tes mésaventures (surtout celle du phoque !). Je suis ravie que tu sois revenue sur Caen.

Chloé, merci pour ta douceur et ta gentillesse. Nos soirées médecine et ton EVJF ont été inoubliables. Tu m'as en plus inspiré et motivé car ta soutenance de thèse a été la première à laquelle j'ai assisté.

Et mes copains que j'adore aussi : Thomas, François, Thibault, Paul et Popol.

À ma famille :

Mes parents, merci de m'avoir donné ces belles valeurs pour avancer sereinement dans la vie. Vous m'avez donné le goût de la science mais aussi l'ouverture d'esprit nécessaire à la spécialité que j'ai choisi. Et si j'ai pu aller au bout de mes études c'est sans aucun doute grâce à vous, je vous en serai éternellement reconnaissante.

Ma sœur, ma lolotte. Heureusement que tu as été à mes côtés depuis toujours, tu as contribué à veiller sur moi et à me soutenir à chaque moment difficile. En plus tu m'as bien aidé pour ma thèse donc je ne peux que te remercier pour tout cela !!

Chloé, ma petite nièce et filleule d'amour, merci d'être à ce point un rayon de soleil dans la famille. Quelle joie et fierté d'être ta tata ET marraine !

Sandrine, merci à toi aussi pour la relecture et pour rendre ma sœur et ma nièce si heureuses. Je suis ravie de t'avoir dans la famille.

Ma grand-mère adorée, ta bonté d'âme et tout l'amour que tu donnes autour de toi m'inspirent au quotidien. Tu m'as aussi donné le courage d'aller au bout de mes études en me rappelant l'importance du travail et des efforts pour y parvenir. Un immense merci.

Mes autres grands-parents partis trop tôt (Daddy, Mamina et grand-père Jean), j'aurais aimé que vous soyez présents, je sais que vous auriez été fiers. Je vous dédie ce travail.

Ma belle-famille (Papou et Mimoune, Lolo, Pierre et vos merveilleux enfants, Doudou et Margaux) merci de m'avoir si bien accueilli et fait une place dans votre meute. Nos valeurs familiales communes nous permettent de bien nous comprendre. Je suis très heureuse de faire partie de votre famille.

Et le meilleur pour la fin : mon futur mari. Merci de m'épauler depuis le début et de me supporter au quotidien. Nos moments de complicité, nos fous-rires sont une vraie bouffée d'oxygène dont je ne pourrais plus me passer. La vie à tes côtés est si simple et je sais déjà que la suite sera merveilleuse. Merci pour tout !

Abréviations

AD : Antidépresseur

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATC : Antidépresseur tricyclique

ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

FdR : Facteur de risque

HAS : Haute Autorité de Santé

HDD : Hémorragie de la délivrance

HPPN : Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

HTA : Hypertension artérielle

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

MA : Méta-analyse

MedDRA : Dictionnaire médical pour les activités réglementées

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel

PNAS : Poor neonatal adaptation syndrome

PPN : Petit poids de naissance

RR : Risque relatif

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TSA : Trouble du spectre autistique

Tableaux et figures

Tableau 1 : Risques à court et long termes associés à l'exposition in utero aux ISRS et niveaux de preuves correspondants (Fischer Fumeaux et al., 2019).	9
Figure 1 : Mécanismes d'action des principaux antidépresseurs dans la fente synaptique	7
Figure 2 : Flow chart selon les critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Moher et al., 2009)	15
Figure 3 : Pourcentage d'accouchements entre 2004 et 2010 pour lesquelles la femme a reçu un ISRS, avant, pendant, et après la grossesse (découpage trimestriel en abscisse), dans 6 régions européennes (Charlton et al., 2015).....	31
Figure 4 : Estimation des risques et des bénéfices de l'exposition in utero aux AD chez l'embryon, le fœtus, le nouveau-né et l'enfant en développement.	44
Figure 5 : Estimation des risques et des bénéfices de la prise d'AD durant la grossesse chez les femmes enceintes, à l'accouchement et au post-partum.	44
Figure 6 : Proposition d'arbre décisionnel	51

Table des matières

I. PREMIÈRE PARTIE : prescription d'antidépresseurs pendant la grossesse, une revue de la littérature des bénéfices et des risques, basée sur les méta-analyses 1

INTRODUCTION	2
1. Dépression anténatale.....	3
2. Complications de la dépression anténatale non ou insuffisamment traitée	4
3. Épidémiologie et pharmacologie de la prescription d'AD chez la femme enceinte	5
4. Bénéfices et risques associés à la prescription d'AD chez la femme enceinte : état des connaissances	7
5. Les méta-analyses (MA) : intérêt, méthodes, limites	9
6. Objectif de cette première partie	12
MATÉRIELS ET MÉTHODES	13
1. Critères d'inclusion	13
2. Critères d'exclusion	13
3. Stratégie de recherche	13
4. Sélection des méta-analyses et extraction des données.....	13
RÉSULTATS	15
1. Sélection des études	15
2. Méta-analyses évaluant les bénéfices.....	16
3. Méta-analyses évaluant les risques	16
DISCUSSION	30
1. Prescription d'AD pendant la grossesse : bénéfices	30
2. Prescriptions d'AD pendant la grossesse : risques	33
3. Prescription d'AD chez la femme enceinte : apport des MA dans l'évaluation de la balance bénéfice/risque.....	45
5. Limites de cette méta-revue	47
CONCLUSION	50

II. SECONDE PARTIE : prescription d'antidépresseurs pendant la grossesse, caractérisation de l'hypotonie néonatale.....	52
BASES DE DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE	53
1. Vigibase®.....	53
2. La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)	53
3. Le dictionnaire MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)	54
4. La classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique).....	54
MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DANS VIGIBASE ET LA BNPV	55
CONTRIBUTION À LA MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE	55
PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ÉTUDE.....	56
DISCUSSION	57
CONCLUSION	58
III. BIBLIOGRAPHIE.....	59

Annexes

Annexe 1 : Caractéristiques des MA incluses dans la méta-revue	76
Annexe 2 : Article décrivant l'étude sur le risque d'hypotonie néonatale en cas d'exposition in utero aux AD.	86

**I. PREMIÈRE PARTIE : prescription
d'antidépresseurs pendant la
grossesse, une revue de la littérature
des bénéfices et des risques, basée
sur les méta-analyses**

INTRODUCTION

La grossesse est une période de changements physiques et psychologiques rapides et importants au cours de la vie d'une femme. Plusieurs processus cognitifs spécifiques à la grossesse sont décrits. La *gestation psychique* correspond à l'évolution trimestrielle des pensées de la femme vis-à-vis de sa grossesse et inclut l'état d'être enceinte, puis d'attendre un enfant, puis l'image des corps séparés (respectivement aux 1^{er}, 2^{ème}, et 3^{ème} trimestres) (Missonnier & Golse, 2004). La *transparence psychique* réfère à des modifications cognitives subtiles, avec une prévalence des souvenirs infantiles plus importants, une levée des mécanismes de défenses habituels, et un état relationnel d'appel à l'aide latent (Bydlowski, 2001). Quelques semaines précédant l'accouchement et le suivant immédiatement, la *préoccupation maternelle primaire* décrit l'état d'hypersensibilité pendant laquelle la mère se montre tout spécialement « capable de s'adapter aux tout premiers besoins du nouveau-né, avec délicatesse et sensibilité » (Winicott, 1956). Tous ces processus psychologiques normaux ont une finalité unique, l'établissement de la relation d'attachement mère-enfant en postnatal qui vise à la survie du bébé, et qui débute dès la période anténatale (Petri et al., 2018). Ces modifications psychologiques s'associent à des modifications cérébrales structurelles de la substance grise, dans les aires cérébrales associées à la théorie de l'esprit (qui permet une reconnaissance des émotions et des intentions), dont la finalité est de préparer la femme enceinte aux futurs échanges mère-bébé (Hoekzema et al., 2017). Les études histologiques ont aussi mis en évidence des modifications du fonctionnement des neurones sécrétant l'ocytocine, neurohormone associée aux comportements sociaux (Kim & Strathearn, 2016). L'importance de ces modifications et leur rapidité, peuvent contribuer à la prévalence élevée des troubles psychiques pendant la grossesse, en particulier de la dépression, comparativement à d'autres périodes de la vie.

La dépression anténatale constitue la principale indication de la prescription des antidépresseurs (AD) chez la femme enceinte (Wong et al., 2016). Nous présentons dans les sections suivantes des données générales sur la dépression anténatale, et les prescriptions d'AD pendant la grossesse.

1. Dépression anténatale

La dépression anténatale est le trouble psychiatrique majeur le plus fréquent pendant la grossesse (Oates, 2015), et constitue la principale indication des AD pendant la grossesse (Wong et al., 2016). Elle n'a pas de reconnaissance spécifique dans le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM5), ni dans la Classification Internationale des Maladies (CIM10). Sa description est celle de l'épisode dépressif caractérisé, avec toutefois un spécificateur pour préciser sa survenue en période anténatale dans le DSM5. Les principaux symptômes de l'épisode dépressif caractérisé, reconnus dans le DSM5, sont l'humeur dépressive, la diminution marquée du plaisir, la perte ou le gain de poids, l'insomnie ou hypersomnie, l'agitation ou le ralentissement psychomoteur, la fatigue ou la perte d'énergie, les sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée, la diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, et les pensées de mort récurrentes.

La prévalence de la dépression anténatale serait de 17% dans les pays occidentaux (Underwood et al., 2016), s'élevant à 20,7% sur le plan mondial (Yin et al., 2021), et 25,3 % dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires (Gelaye et al., 2016). Les études de cohortes longitudinales identifient que 39% des dépressions anténatales se poursuivent par une dépression du postpartum, et que 47% des dépressions postnatales sont précédées d'une dépression anténatale, suggérant que la dépression du post-partum est la continuité d'une dépression anténatale (Underwood et al., 2016).

Les principaux facteurs de risque (FdR) d'une dépression anténatale sont psychiatriques, psychosociaux, et obstétricaux (Dadi et al., 2020; Freitas et al., 2008; Tuksanawes et al., 2020; Yin et al., 2021). Sur le plan psychiatrique, le principal FdR est l'antécédent personnel ou familial de dépression ou de tout autre trouble psychiatrique, notamment de trouble anxieux. Sur le plan psychosocial, les FdR décrits sont la grossesse non désirée, les antécédents de traumatismes psychiques, maltraitance et/ou négligence dans l'enfance, les violences conjugales, les situations de célibat, précarité/chômage, grossesse précoce (à l'adolescence), l'isolement social et le faible niveau socio-éducatif. Les FdR obstétricaux sont principalement les antécédents de fausse couche spontanée, de mort fœtale in utero (MFIU), d'interruption volontaire de grossesse, ou de grossesse compliquée ou grossesse

actuelle compliquée. L'entretien prénatal précoce du 4ème mois de grossesse, dit psychosocial, prévoit une recherche exhaustive de ces FdR (HAS, 2005).

La dépression anténatale est souvent sous-diagnostiquée, du fait de multiples causes, dont la culpabilité et la peur du jugement par les femmes enceintes, sentiments renforcés par la pression sociale et médiatique à « être une bonne mère » qui débute dès la période anténatale (Faisal-Cury et al., 2021). De plus, les plaintes somatiques (nausées/vomissements, asthénie, douleurs ...), et les préoccupations à propos de la grossesse (crainte permanente pour le fœtus, angoisse de l'accouchement...), peuvent apparaître au premier plan et limiter ou retarder le diagnostic. Comparativement aux dépressions postnatales et non périnatales, la dépression anténatale est caractérisée par un sentiment d'incapacité à devenir mère et une culpabilité centrée sur le fœtus, mais un moindre ralentissement psychomoteur (Hoertel et al., 2015).

2. Complications de la dépression anténatale non ou insuffisamment traitée

Ces complications chez les femmes enceintes, parturientes, et en post-partum, sont mal identifiées. On identifie une prévalence très élevée de la dépression chez les femmes enceintes présentant des idées ou comportements suicidaires (44%), en particulier au cours du 1er trimestre (Kitsantas et al., 2020). L'association serait majorée chez les adolescentes (Freitas et al., 2008). La dépression anténatale non traitée peut se prolonger en postnatal essentiellement par une dépression du postpartum (Underwood et al., 2016), et très rarement par une psychose puerpérale (Ebeid et al., 2010). La dépression anténatale non ou insuffisamment traitée est associée à des risques somatiques augmentés, de vomissements gravidiques en particulier sévères (Mitchell-Jones et al., 2017), d'arrêts maladie prolongés (Andersson et al., 2004), d'hospitalisations pendant la grossesse (Cohen et al., 2006), voire de prééclampsie (Winkel et al., 2015). En outre, les femmes enceintes déprimées sont plus susceptibles de moins faire suivre leur grossesse, d'avoir une alimentation insuffisamment adéquate, et de consommer des toxiques (tabac, drogues, alcool) (Pajulo et al., 2001).

Ces complications sont en revanche plus documentées sur le développement du fœtus, du nouveau-né, puis de l'enfant. La dépression anténatale non ou insuffisamment traitée est un FdR de fausses couches spontanées (Marinescu et al., 2014), de prématurité et petit poids de naissance (Grote et al., 2010; Jarde et al., 2016), et dans une moindre mesure de mort subite du nourrisson (Howard et al., 2007). De plus, les nouveau-nés de mères déprimées durant leur grossesse présenteraient des comportements de stress plus fréquents (pleurs inexplicables, agitation, troubles alimentaires), et seraient plus à risque d'admission en unité de soins intensifs néonataux (Gentile, 2017). Ultérieurement, les enfants nés de mères déprimées pendant leur grossesse, en particulier pour les formes graves de dépression, présenteraient un risque accru de développer un trouble neuropsychiatrique ou neurodéveloppemental, tel que le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), le trouble du spectre autistique (TSA), et des retards développementaux (Gentile, 2017; Mcallister-Williams et al., 2017).

Les recommandations françaises et internationales préconisent une prise en charge psychothérapeutique de la dépression anténatale d'intensité légère à modérée, et un recours au traitement AD des formes d'intensité sévère. Les recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (HAS) ne sont pas spécifiques à la grossesse mais générales au traitement de l'épisode dépressif caractérisé, précisant toutefois que « en cas de grossesse, la psychothérapie doit être privilégiée et le traitement par AD n'est utilisé que s'il est strictement nécessaire ». Ces recommandations sont en revanche spécifiques à la dépression anténatale pour les comités de l'*American Psychiatric Association* et le *National Institute for Health and Care Excellence* (voir Molenaar et al., 2018, pour synthèse).

3. Épidémiologie et pharmacologie de la prescription d'AD chez la femme enceinte

Le pourcentage de femmes enceintes traitées par AD a augmenté au cours des deux dernières décennies. En France, une étude populationnelle portant sur 755 000 femmes enceintes a montré une prévalence de 2.57% de prescription d'AD, majoritairement au cours du 1^{er} trimestre (Bénard-Larivière et al., 2018). Dans cette étude, les classes d'AD prescrits sont majoritairement les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), suivi des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

et de la noradrénaline (IRSNA), et des antidépresseurs tricycliques (ATC). Dans le monde, la prévalence de la prescription d'AD chez les femmes enceintes est estimée à 3% pour les ISRS, 0.76% pour les IRSNA, et 0.38% pour les TCA (Molenaar et al., 2020). Cette étude met aussi en lumière des disparités de prescription entre les continents, la prévalence de prescription d'ISRS pendant la grossesse atteignant 5.5% en Amérique du Nord, contre 1.6% en Europe.

La pharmacologie des AD repose sur l'hypothèse neurobiologique que la dépression est due à un déficit en monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) dans les espaces synaptiques (McHenry, 2006). Les AD ont donc pour objectif d'augmenter le taux de ces neurotransmetteurs dans les espaces synaptiques et sont classés selon leur mécanisme d'action. Les principales classes sont :

- Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), augmentent la concentration de sérotonine dans la synapse en empêchant sa recapture dans le neurone pré-synaptique (exemple : fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, vortioxétine).
- Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA), inhibent de façon sélective la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (exemple : venlafaxine, milnacipran, duloxétine).
- Les Tricycliques (ATC), inhibent la recapture de divers neurotransmetteurs, y compris la sérotonine, noradrénaline et dopamine (exemple : imipramine, amitriptyline, clomipramine).

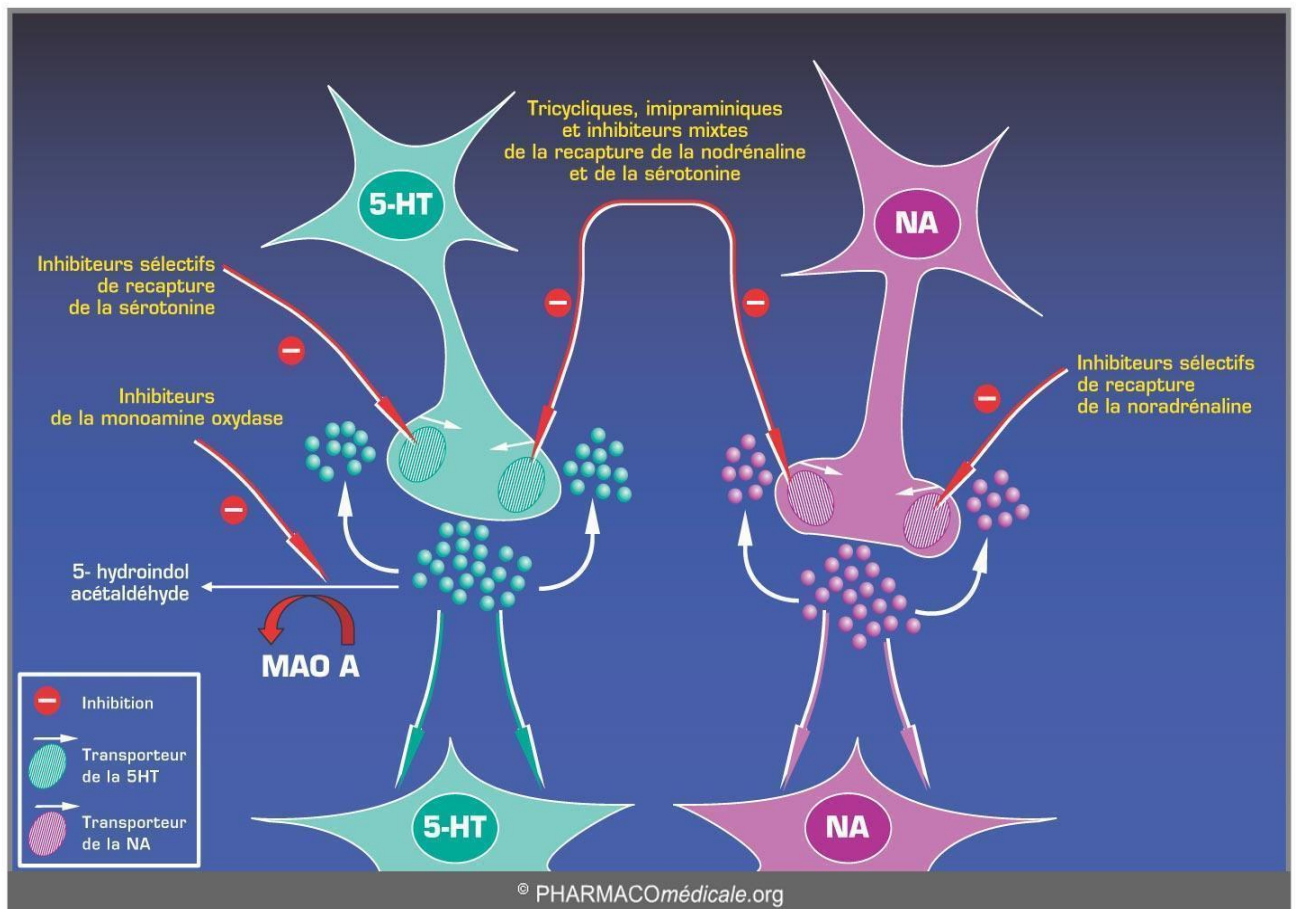


Figure 1 : Mécanismes d'action des principaux antidépresseurs dans la fente synaptique.

4. Bénéfices et risques associés à la prescription d'AD chez la femme enceinte : état des connaissances

Les études évaluant les risques associés à la prescription d'AD pendant la grossesse sont nombreuses, mais les résultats sont souvent non concluants voire discordants. En revanche, très peu d'études ont analysé les bénéfices. Deux articles récents ont tenté de faire une synthèse de ces bénéfices et risques (Biffi et al., 2020; Fischer Fumeaux et al., 2019).

L'article de Fischer Fumeaux et al. (2019) est une revue de la littérature de plusieurs études évaluant les bénéfices et les risques de la prescription d'ISRS pendant la grossesse. Les bénéfices décrits dans cette revue sont indirects, par la

description des risques d'une dépression anténatale non traitée pour la mère et l'enfant. Les risques sont les effets indésirables des ISRS, analysés avec la méthode de classification OCEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine ; Adriana Patricia Muñoz Zapata, 2011). Pour la plupart des effets indésirables décrits (risques d'une dépression anténatale non traitée ou de l'exposition in utero aux AD), le niveau de preuve est évalué à 3 selon cette classification, ce qui correspond à « un essai contrôlé non randomisé ou étude de cohorte prospective », et plus rarement de 2 (« essai contrôlé randomisé ou étude observationnelle avec effet marqué »). De plus, pour la majorité des évènements indésirables décrits, leur probabilité de survenue est « *au plus limitée* ». Ces risques sont rapportés dans le tableau 1. Les auteurs concluent que la méthodologie des articles inclus ne permet pas de dissocier l'effet potentiel des ISRS de ceux de la maladie elle-même et/ou de ses FdR associés. La plupart des études incluses sont des études de cohorte, dont la limite repose sur le nombre de patients inclus. Si l'effet indésirable évalué est rare, et le nombre de patients inclus trop faible, les études de cohorte seront insuffisantes pour évaluer la probabilité de survenue de cet effet indésirable. Les méta-analyses (MA) permettent de s'affranchir de cette limite en augmentant le nombre de patients inclus.

L'article de Biffi et al. (2020) est une revue de la littérature incluant 22 méta-analyses (MA) et porte sur les risques néonataux associés à l'exposition in utero aux AD. Les auteurs identifient seulement trois associations significatives : entre l'exposition aux ISRS pendant le premier trimestre de la grossesse et le risque de malformations cardiovasculaires, entre l'exposition aux AD/ISRS et le risque de prématurité, entre l'exposition aux ISRS et le risque de détresse respiratoire. Comparativement à la revue de littérature de Fischer Fumeaux et al. (2019), cette revue de MA (Biffi et al., 2020) a comme intérêt d'augmenter le nombre de patients inclus donc la puissance statistique, ce qui permet de préciser davantage les risques associés à l'exposition in utero aux AD. Cette revue de MA est en revanche limitée aux risques néonataux, et n'évaluait pas les bénéfiques.

Complications maternelles, fœtales ou néonatales	Niveaux de preuves	Effets indésirables
Prématurité	3 à 2	Au plus limité
Petit poids de naissance	3 à 2	Au plus limité
Avortement spontané	3	Au plus limité
Prééclampsie	3	Au plus limité
Hémorragie du post-partum	3	Au plus limité
Malformation majeure	3 à 2	Au plus limité
Malformation cardiaque	3 à 2	Au plus modéré mais faible risque absolu
Faible score d'APGAR (1 min et 5 min)	3 à 2	Au plus limité
Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né	3 à 2	Au plus modéré mais faible risque absolu
Trouble de l'adaptation néonatale	3 à 2	Important
Admission aux soins intensifs de néonatalogie	3 à 2	Important
Trouble du spectre autistique	2	Au plus limité
Structure et fonction cérébrales	3	Importance clinique inconnue, besoin d'études.
Déficit de l'attention et/ou hyperactivité	2	Au plus limité
Capacités cognitives	3 à 2	Probablement non
Déficience intellectuelle	3	Au plus limité
Langage	3	Au plus limité
Développement moteur	2	Probablement limité
Psychologique/psychiatrique	3	Faible risque

Tableau 1 : Risques à court et long termes associés à l'exposition in utero aux ISRS et niveaux de preuves correspondants (Fischer Fumeaux et al., 2019).

5. Les méta-analyses (MA) : intérêt, méthodes, limites

Une MA est un type d'étude qui intègre les résultats de plusieurs études ayant le même objectif. Leur intérêt est d'augmenter le nombre de participants/patients inclus, lorsque les résultats des études ne sont pas concluants ou contradictoires. Les MA permettent d'augmenter la puissance statistique (c'est-à-dire la probabilité de trouver un résultat significatif s'il existe) et la précision du résultat. Les MA permettent aussi de cibler une catégorie spécifique de patients, via les analyses en sous-groupes (Maison, 2010). Les résultats des MA sont le risque relatif (RR) et l'odds ratio (OR).

- Le risque relatif correspond au rapport de deux incidences (nombre de nouveaux cas) et sera toujours compris entre 0 et l'infini, il ne pourra pas être négatif. Il n'est calculé que dans les cohortes.

$$RR = \frac{\text{incidence du groupe exposé au facteur A}}{\text{incidence du groupe non exposé au facteur A}}$$

Si $RR < 1$: il s'agit d'un facteur protecteur

Si $RR = 1$ le facteur n'a aucun lien avec l'évènement étudié

Si $RR > 1$: il s'agit d'un FdR

- L'odds ratio (ou rapport de côte) correspond à une approximation du RR et se calcule le plus souvent dans les études cas-témoins mais peut aussi se calculer dans des cohortes. L'OR est une excellente approximation du RR dans le cas d'évènements étudiés rares.

$$OR = \frac{\left(\frac{\text{incidence si exposé à A}}{\text{incidence si non exposé à A}} \right) \text{chez les cas}}{\left(\frac{\text{incidence si exposé à A}}{\text{incidence si non exposé à A}} \right) \text{chez les témoins}}$$

Il s'interprète de la même façon que le RR (facteur protecteur si < 1 et FdR si > 1).

Le RR ou l'OR, s'interprète avec l'intervalle de confiance à 95% et le petit « p ». L'intervalle de confiance à 95% (IC95%) représente un intervalle de valeurs ayant 95% de chance de contenir la vraie valeur du paramètre estimé. Plus la taille de l'échantillon sera grande (forte puissance), plus l'estimation du paramètre sera précise et donc plus l'intervalle de confiance sera étroit. Le petit « p » représente le degré de significativité et donc la probabilité que le hasard dû aux fluctuations d'échantillonnage explique à lui seul la différence observée. Plus il sera petit, plus le résultat sera significatif. Un résultat est « significatif » si l'intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1 et si le « p » est inférieur ou égal à 0,05. Si le résultat est non significatif, il n'est pour autant pas possible de conclure à une absence d'association. Cela reste probable qu'une étude de plus forte puissance puisse mettre en évidence une association. Plus la

valeur calculée du RR ou OR sera élevée, plus la taille de l'effet (ou la force de l'association) sera importante.

La limite majeure des MA réside dans les biais, en particulier les biais de confusion. Un biais de confusion est une erreur dans l'estimation d'une association entre le facteur étudié et la maladie, causée par un facteur de confusion, qui est lié à la fois au facteur étudié et à la maladie. Par exemple, si l'on étudie l'association entre l'exposition in utero aux AD et la prématurité, il est important de vérifier que les fœtus exposés à l'AD et les non exposés sont comparables sur d'autres FdR de prématurité tels que le tabagisme maternel, plus fréquent chez les femmes enceintes déprimées et qui est aussi un FdR de prématurité. Il existe plusieurs méthodes pour limiter les biais de confusion :

- Restriction de la population d'étude : ne pas inclure la population exposée au facteur de confusion. Par exemple, ne pas inclure les fœtus exposés in utero au tabac.
- Appariement sur le facteur de confusion : faire correspondre à chaque cas un témoin avec le même facteur (principalement dans les études cas-témoins). Par exemple, pour chaque fœtus fortement exposé au tabac dans le groupe exposé à l'AD, un autre fœtus fortement exposé sera recherché pour inclure dans le groupe non exposé à l'AD. Ainsi, la différence de risque constatée entre les deux groupes ne sera pas due à ce facteur de confusion.
- Ajustement ou Analyse multivariée : consiste à pondérer statistiquement le facteur de confusion pour obtenir ainsi des RR ou OR ajustés. Par exemple, on prend en compte dans quelle mesure le facteur tabac pendant la grossesse influe sur le risque de prématurité et on applique un facteur correctif (calcul statistique).
- Analyse stratifiée : correspond à une subdivision de la population pour analyser les sous-groupes selon le facteur. Par exemple, on segmente les deux groupes (exposés et non exposés à l'AD) en sous-groupes (peu exposés, moyennement exposés et fortement exposés au tabac) puis on fera l'analyse statistique indépendamment dans chaque sous-groupe. Une confusion est probable si l'on obtient une différence significative de prématurité seulement dans le sous-groupe fortement exposé au tabagisme maternel.

6. Objectif de cette première partie

L'objectif de la 1^{ère} partie de cette thèse est la réalisation d'une revue de la littérature des MA qui examinent les bénéfices et les risques de la prescription d'AD pendant la grossesse.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Pour cette méta-revue, nous avons utilisé les recommandations méthodologiques PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Moher et al., 2009) .

1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus les MA publiées en anglais, évaluant les bénéfices et les risques (effets indésirables) de la prescription d'AD pendant la grossesse, chez la femme enceinte (périodes évaluées : grossesse, naissance, post-partum), et de l'exposition in utero aux AD sur l'enfant (périodes évaluées : embryon, fœtus, nouveau-né, enfant en développement).

2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les articles autres que les MA (revue de la littérature, études de cohortes, commentaires...), les MA évaluant d'autres périodes d'exposition que la grossesse ou d'autres traitements que les AD, et les études animales.

3. Stratégie de recherche

Nous avons effectué cette recherche dans la base de données MedLine via PubMed, avec les mots-clés du thésaurus MeSH (Medical Subject Headings, répertoire de mots clés de référence dans le domaine biomédical) : « **antidepressant** », « **pregnancy** », « **meta-analysis** » reliés entre eux par l'opérateur booléen AND (« antidepressant AND pregnancy AND meta-analysis »). La date de la recherche était le 1^{er} octobre 2020, pour des articles publiés depuis l'année 2000.

4. Sélection des méta-analyses et extraction des données

L'interne (LGE) a identifié et lu tous les titres et résumés. La lecture du texte intégral pour évaluer l'éligibilité des MA et extraire les données a été effectuée indépendamment et parallèlement par l'interne (LGE) et le directeur de thèse (PD).

Pour chaque MA incluse, nous avons recueilli : le titre de l'article, le nom du 1^{er} auteur, l'année de publication, le pays de publication, le nombre d'études incluses dans la MA, la population concernée, le nombre de femmes enceintes incluses, le trimestre de prescription, les classes d'AD et les molécules étudiées, les évènements principaux évalués (bénéfices, effets indésirables), les résultats principaux (OR ou RR et leur intervalle de confiance à 95%) , la qualité des études incluses, les limites et conclusions des MA. Une vérification des données extraites a été effectuée par l'interne (LGE) et le directeur de thèse (PD). Les désaccords ont été résolus par consensus. Lorsque le texte intégral des MA n'était pas disponible, leurs auteurs ont été contactés (n=2).

RÉSULTATS

1. Sélection des études

Nous avons identifié 111 résultats ; 32 articles ont été exclus après lecture du titre et du résumé. Parmi les 79 articles éligibles, 2 MA n'étaient pas disponibles en texte intégral et ont été récupérées après avoir contacté leur auteur (S.Grigoriadis). Sur les 79 articles lus dans leur intégralité, 31 ont à nouveau été exclus pour les raisons suivantes : revues de la littérature, commentaires ou études de cohorte/cas-témoins, MA évaluant d'autres traitements que les AD, prescriptions d'AD en dehors de la grossesse, risque d'une dépression non traitée durant la grossesse. Au final, 48 MA ont été incluses dans cette méta-revue (Figure 2).

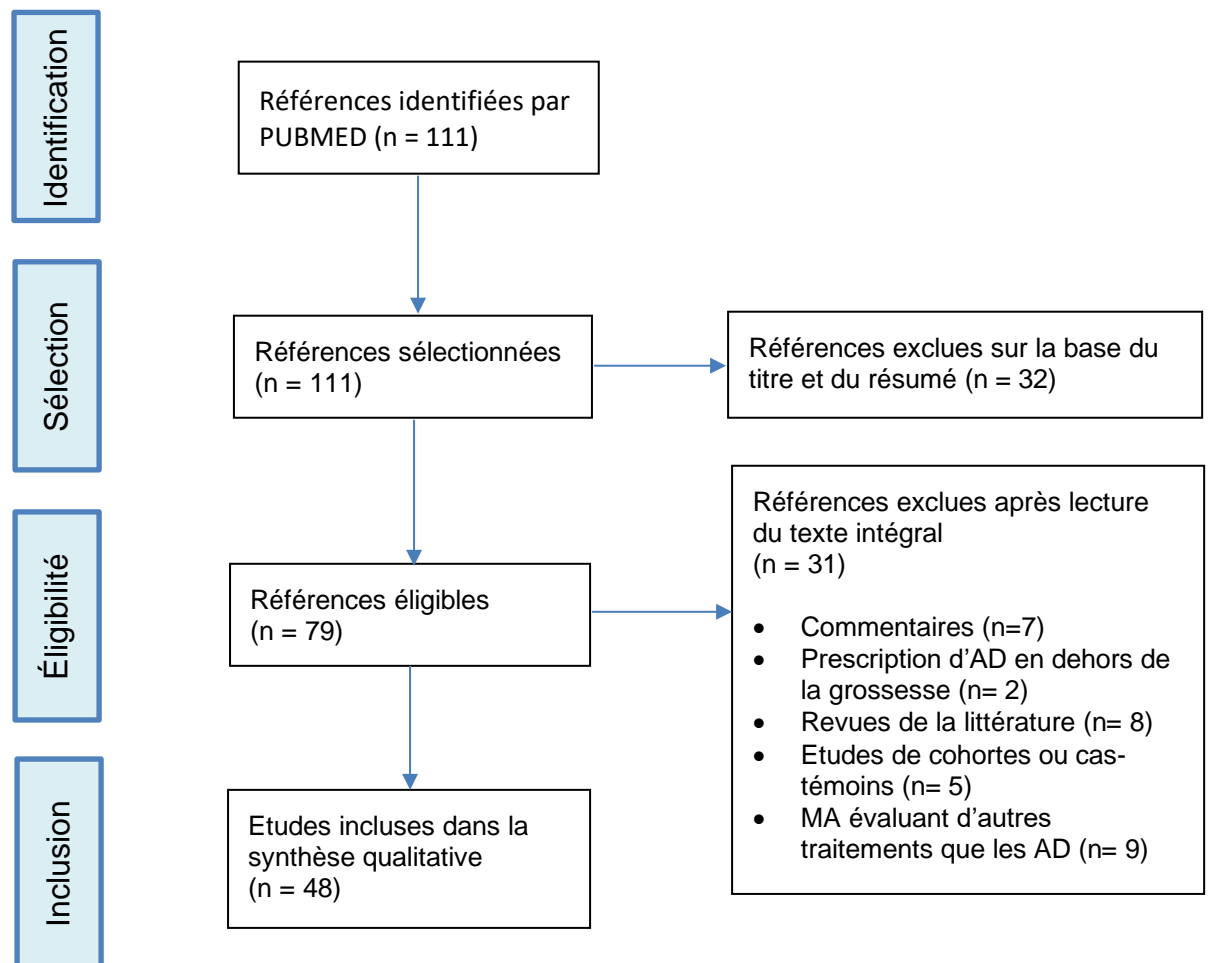


Figure 2 : Flow chart selon les critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Moher et al., 2009)

2. Méta-analyses évaluant les bénéfices

Nous n'avons identifié qu'une seule MA évaluant les bénéfices associés à la prescription d'AD pendant la grossesse. Cette MA (Bayrampour et al., 2020) évaluait le risque de rechute dépressive pendant la grossesse, consécutivement à un arrêt de l'AD en antéconceptionnel ou pendant la grossesse. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les femmes interrompant versus poursuivant l'AD, vis-à-vis du risque de rechute (RR= 1,74 (IC95% 0,97-3,10), n= 4). Toutefois, les analyses de sous-groupes ont montré que le risque de rechute était significativement supérieur chez les femmes enceintes avec antécédents de dépression grave ou récurrente (RR = 2,30 (IC95 % 1,58-3,35), n=1) ; ce risque n'était pas significatif chez les femmes avec antécédents de dépression légère ou modérée.

3. Méta-analyses évaluant les risques

Nous décrivons successivement les résultats des MA évaluant les événements indésirables : de l'exposition in utero aux AD (sur l'embryon, fœtus, nouveau-né, enfant en développement), et de la prise d'AD sur la femme enceinte (sur la grossesse, la naissance, le post-partum).

a) Evènements indésirables chez l'embryon et le fœtus

Les MA ont investigué les risques de fausse couche spontanée, de malformations majeures et cardiaques, de prématurité, de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et de petit poids de naissance (PPN).

Fausse couche spontanée

Nous avons identifié 4 MA portant sur le risque de fausse couche spontanée, définie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme l'expulsion non désirée du fœtus avant qu'il ne soit viable (c'est-à-dire pesant moins de 500g ou expulsé avant 22 SA). Ce risque est fréquent en population générale puisqu'il concernerait 12% des grossesses.

Toutes classes d'AD confondues, Hemels et al (2005) ont identifié un risque significatif de fausse couche (RR= 1,45 (IC95% 1,19-1,77), n = 6). En analyse de sous-groupes, aucune différence n'a été observée entre les différentes classes d'AD. Ciblant la prescription d'ISRS au 1^{er} trimestre, Nikfar et al. (2012) ont aussi suggéré une élévation significative du risque (OR= 1,87 (IC95% 1,5-2,33), n= 7) ; cette MA ne précisait toutefois pas s'il s'agissait de fausses couches précoces ou tardives. Ross et al. (2013) ont conclu à un risque non significatif, toutes classes d'AD confondues, mais avec seulement 3 études incluses dans leur MA. Plus récemment et avec un grand nombre d'études incluses, Xing et al. (2020) ont identifié un risque significatif (RR = 1,49 (IC95% 1,29-1,73, n=14), toutes classes d'AD confondues. Ces résultats étaient toutefois associés à une hétérogénéité élevée (I^2 : 48-93% ; $p < 0.1$).

Malformations congénitales majeures et malformations cardiaques

Nous avons identifié 21 MA portant sur les risques de malformations congénitales majeures et cardiaques. Ce risque est donc particulièrement évalué.

⇒ Malformations congénitales majeures

Celles-ci sont définies comme tout défaut structurel présent à la naissance, nécessitant une intervention chirurgicale, médicale, ou cosmétique, ou ayant un retentissement fonctionnel ou sur l'acceptabilité sociale (Grigoriadis, 2013). Ce risque de malformations congénitales majeures serait compris entre 1 et 3% pour chaque grossesse, dans la population générale (Koren & Nordeng, 2012) .

- Données générales

Toutes classes d'AD confondues (ATC, ISRS, IRSNA), Grigoriadis et al (2013) ont conclu à une absence significative d'élévation du risque de malformations congénitales majeures, répliquant les résultats d'une MA plus ancienne avec les ISRS et IRSNA (Einarson et al, 2005). En analyses de sous-groupes, Grigoriadis et al. (2013) ont identifié un risque malformatif significatif avec la fluoxétine (RR = 1,25 (IC95% 1.03-1.51), n= 7) mais non significatif avec la paroxétine. Une troisième MA (Einarson et al., 2012) n'a pas montré non plus d'élévation significative du risque. Cette dernière MA a surtout mis en évidence que le type d'études incluses (cohortes prospectives, cohortes rétrospectives, études cas-témoins, et tous types) n'influençait

pas les résultats (ceux-ci étaient tous non significatifs) et donc ne constituait pas un biais.

- ISRS

Trois MA ont montré une élévation significative et globale du risque malformatif avec les ISRS (Nikfar et al., 2012; Myles et al., 2013; Gao et al., 2018), avec une taille d'effet ou un risque relatif faibles (respectivement, OR = 1,272 (IC95% 1,098-1,474), n= 21 ; OR= 1,10 (IC95% 1,03-1,16), n= 16, RR= 1,11 (IC95% 1,03-1,19), n=9).

En analyse de sous-groupes, l'élévation du risque est restée significative avec la fluoxétine et la paroxétine dans les études de Myles et al. (2013) et de Gao et al. (2018) (respectivement : OR= 1,14 (IC95% 1,01-1,30), n= 9 et RR= 1,17 (IC95% 1,07 à 1,28), n= 11) pour la fluoxétine ; OR = 1,29 (IC95% 1,11-1,49), n= 8 et RR= 1,18 (IC95% 1,05 à 1,32), n= 11 pour la paroxétine), et avec le citalopram dans la MA de Gao et al. (2018) (RR= 1,20 (IC95% 1,09 à 1,31), n= 8). Par contre, les MA de Myles et al. (2013) et de Gao et al. (2018) ont montré une absence d'élévation du risque pour la sertraline.

- Paroxétine

Les MA de Wurst et al. (2010) et Bérard et al. (2016) ont mis en évidence une élévation significative du risque malformatif, avec la paroxétine au 1^{er} trimestre, avec des tailles d'effets faibles (respectivement : OR = 1,24 (IC95% 1,08-1,43), n= 17; OR= 1,23 (IC95% 1,10–1,38), n= 15), alors qu'aucune différence n'a été identifiée par Bar-Oz et al. (2007) mais avec moins d'études (n= 7).

- Fluoxétine

Deux MA portant spécifiquement sur l'exposition in utero à la fluoxétine au 1^{er} trimestre, ont conclu à une absence d'élévation du risque (Addis & Koren; 2000 et Riggan et al., 2013), mais la MA de Gao et al. (2017), plus récente et avec un plus grand nombre d'études incluses, a suggéré au contraire une élévation significative du risque malformatif, avec toutefois une taille d'effet faible (RR= 1,18 (IC95% 1,08-1,29), n=12).

- Autres résultats

Plus récemment, Turner et al. (2019) ont conclu à une absence d'élévation du risque malformatif avec le bupropion, un AD habituellement indiqué dans le sevrage tabagique, mais dont la prescription n'est pas recommandée en France pendant la grossesse (HAS, 2004). En analysant les coprescriptions d'ISRS et de benzodiazépines, qui sont des associations médicamenteuses fréquentes, Grigoriadis et al. (2019) ont identifié une élévation significative du risque malformatif, avec toutefois un nombre d'études faible, et un intervalle de confiance large (OR = 1,40 (IC95% 1,09-1,80), n = 3).

Deux MA ,récentes également, ont conclu à une absence d'élévation du risque malformatif pour d'autres organes que le cœur : la MA de De Vries et al. (2020) a ciblé les systèmes nerveux, digestif, urogénital, musculosquelettique, et le visage, et celle de Zwink & Jenetzky (2018) portait spécifiquement sur les malformations anorectales.

⇒ Malformations cardiaques

Ces malformations, majoritairement des défauts de fermeture septales, ont une incidence dans la population générale estimée entre 2 et 5% pour les malformations septales ventriculaires, et à 7% pour les malformations septales auriculaires (Zhao et al., 2013).

Plusieurs MA ont évalué spécifiquement le risque malformatif cardiaque associé à l'exposition in utero aux AD, dont certaines parmi les MA citées précédemment. D'autres MA ont aussi ciblé des AD spécifiques, comme la paroxétine, fluoxétine et sertraline.

- Données générales

Tous types d'AD confondus, Grigoriadis et al. (2013) ont montré une élévation significative du risque malformatif cardiaque (RR= 1,36 (IC95% 1,08-1,71), n= 12), et précisément pour les malformations septales (RR= 1,40 (IC95% 1,10-1,77), n=7). En distinguant les classes d'AD, De Vries et al. (2020) ont montré que le risque malformatif cardiaque était augmenté avec les ISRS (OR = 1,22 (IC95% 1,12-1,33), n= 14) et les IRSNA (OR = 1,50 (IC95% 1,19-1,89), n=5) mais pas avec les ATC. Comme pour l'ensemble des malformations, Einarson et al. (2012) ont montré que le type d'études

incluses (cohortes prospectives, cohortes rétrospectives, études cas-témoins, et tous types) n'influençait pas les résultats, aucun ne montrant d'élévation significative du risque de malformations cardiaques.

- ISRS

D'autres MA ciblant les ISRS ont montré des résultats contradictoires, deux concluant à une élévation significative du risque malformatif cardiaque, avec des tailles d'effet faibles (Selmer et al., 2016 après ajustement sur des facteurs de risque malformatifs : ORa = 1.17 (IC95% 1.07-1.27), n= 1 ; Gao et al., 2018 : RR= 1,24 (IC95% 1,11-1,37), n= 18), et trois ne montrant pas d'élévation significative (Nikfar et al., 2012 ; Myles et al., 2013 ; Wang et al., 2015).

- Paroxétine

Plusieurs MA ont évalué spécifiquement le risque de malformations cardiaques associé à la paroxétine, suite à une information de la *Food and Drug Administration* de 2005 suggérant un risque lors de prescription chez la femme enceinte de paroxétine (praxil®) au 1^{er} trimestre. Plusieurs MA ont confirmé ce risque : Bar-Oz et al. (2007) (OR = 1,72 (IC95% 1,22-2,42), n= 6) ; Wurst et al. (2010) (OR = 1,46 (IC95% 1,17-1,82), n=14) ; en analyse de sous-groupes : Grigoriadis et al. (2013) (RR = 1,43 (IC à 95 % 1,08 à 1,88), n= 7), Myles et al. (2013) (OR = 1,44 (IC95% 1,12-1,86), n= 8), Bérard et al. (2016) (OR = 1,28 (IC95% 1,11–1,47), n= 18), et De Vries et al. (2020) (OR = 1,53 (IC95% 1,25-1,88)). Seules deux MA n'ont pas retrouvé ce risque : celles de O'Brien et al. (2008), et Gao et al. (2018) en analyse de sous-groupes. Le type de malformation cardiaque associé à la paroxétine était spécifié dans la MA de Bérard et al. (2016), qui a identifié un risque significatif de malformations septales auriculaires (OR = 2,38 (IC95 % 1,14-4,97), n=4) et ventriculaires (OR = 2,29, IC à 95 % 1,06, 4,93), n=4), et d'anomalies de fermetures septales (OR = 1.42 (IC95% 1,07–1,89), n= 8).

- Fluoxétine

D'autres MA ont évalué spécifiquement le risque malformatif cardiaque associé à la fluoxétine, du fait de sa fréquente prescription chez les femmes enceintes (premier ISRS utilisé au milieu des années 1980). Ce risque était significativement augmenté

dans plusieurs MA : Gao et al. (2017) (RR= 1,36 (IC95% 1,17–1,59), n= 12), Riggin et al. (2013) (OR = 1,6 (IC95 % 1,31-1,95), n= 14) et dans les analyses de sous-groupe de Gao et al. (2018) (RR= 1,30 (1,12 à 1,53), n=14), et de De Vries et al. (2020) (OR = 1,28 (IC95% 1,01-1,62), n=8). Ce risque n'était significativement pas augmenté dans la MA de Myles et al. (2013) ni dans celle de Grigoriadis et al. (2013) en analyse de sous-groupes. Gao et al. (2017) ont précisé un risque de malformations cardiaques septales (RR= 1,38 (IC95% 1,19–1,61), n= 7) et non septales (RR= 1,39 (IC95% 1,12–1,73), n=5), associé à la fluoxétine.

- Sertraline

Trois MA ont évalué le risque malformatif cardiaque associé à l'exposition in utero à la sertraline au cours du 1^{er} trimestre. Ces MA ont montré de manière concordante une élévation significative : Shen et al. (2017) (OR= 1,36 (95%IC 1,06–1,74), n=12) précisant le risque de malformations septales (OR= 1,36 (95%IC 1,06–1,76), n= 8) ; Gao et al. (2018) en analyse de sous-groupe (pour les malformations cardiaques en général : RR= 1,42 (IC à 95% 1,12-1,80), n= 13 ; pour les malformations septales : RR= 2,69 (IC95% 1,76-4,10), n=4 et pour les malformations septales auriculaires : RR= 2,07 (1,26 à 3,39), n=4), et De Vries et al. (2020), en analyses de sous-groupes également (OR= 1,28 (IC95% 1,14-1,45), n=7).

Prématurité

Plusieurs MA ont étudié le risque de prématurité (naissance avant 37 SA), associé à l'exposition in utero aux AD, en ajustant sur le type d'AD, le trimestre de prescription, les FdR connus de prématurité, et les troubles néonataux associés à la prématurité.

Pour toutes classes d'AD confondues, Huybrechts et al. (2014) ont montré un risque augmenté (OR = 1,44 (IC95% 1,34-1,56), n= 5), aussi présent lorsque l'exposition était limitée au 1^{er} trimestre (OR = 1,57 (IC95 % 1,30-1,90), n= 9). Après ajustement sur les FdR de prématurité (âge de la mère, consommation de tabac ou d'alcool, parité et antécédents de prématurité ou de fausse couche), le risque persistait pour une exposition à tout moment de la grossesse (ORa= 1,53 (1,40–1,66), n= 17) ou sur la seconde moitié de la grossesse (ORa= 1,96 (1,62–2,38), n= 12), mais n'était plus présent lorsque l'exposition était limitée au 1^{er} trimestre. En ajustant sur le facteur

dépression, c'est-à-dire en prenant comme groupe contrôle des femmes enceintes déprimées mais non traitées, le risque global persistait (ORa = 1,61 (95%IC 1,26–2,05), n= 12). Sans ajustement (groupe contrôle sain), le risque était plus important (OR= 1,88 (IC95% 1,48-2,40), n= 7). Ces résultats suggéraient un effet propre des AD sur le risque de prématurité, mais n'excluaient pas un effet de la dépression.

En ciblant les ISRS, Huang et al. (2014) ont suggéré un risque de prématurité supérieur avec les ISRS (RR= 1.74 (IC95% 1.52–2.00), n= 18) par rapport à l'ensemble des AD (RR = 1,69 (IC95% 1,52-1,88), n= 28), que le facteur dépression soit contrôlé (avec groupe contrôle déprimé : RR= 2,35 (IC95% 1,44-3,83), n=2) ou non (groupe contrôle non déprimé : RR= 1,53 (IC95% 1,06-2,20), n= 5). Eke et al. (2016) ont confirmé le risque de prématurité associé aux ISRS (OR= 1,45 (IC95% 1.24-1.68), n= 8), même après ajustement sur les facteurs de confusion (ORa = 1,24 (IC95% 1,09-1,41), n= 3), dont la dépression (OR= 1,17 (IC95% 1,10-1,25), n=3), et ont confirmé aussi un sur-risque lié à l'exposition tardive (limitée au 3^{ème} trimestre) par rapport à l'exposition précoce (limitée au 1^{er} trimestre) (OR = 4,17 (IC95 % 2,75-6,30)).

En contrôlant le facteur dépression, Ross et al. (2013) ont montré un risque significatif de prématurité chez les nouveau-nés de femmes déprimées et traitées par AD pendant la grossesse (OR= 1,55 (IC95 % 1,38-1,74), n=13), qui devenait non significatif après ajustement sur le facteur dépression. Plus récemment, Chang et al. (2020) ont mis en évidence que le risque de prématurité était autant présent chez les femmes enceintes déprimées et sans traitement (RR= 1.58 (1.23–2.04), n= 7), que chez les femmes enceintes déprimées et traitées par ISRS (RR= 1,46 (IC à 95 % 1,32–1,61), n= 4). En revanche, le risque de prématurité n'était plus significatif chez les femmes enceintes traitées par ISRS lorsque toutes les indications étaient confondues, ce qui démontrerait un effet propre de la dépression sur la prématurité. Ces résultats sont contrastés par l'étude de Xing et al. (2020) qui a montré un risque supérieur de prématurité suite à l'exposition in utero aux AD, lorsque le facteur dépression était contrôlé (groupe contrôle avec femmes enceintes déprimées et non traitées : RRa = 1.62 (IC95% 1.37-1.93) n = 10) versus non contrôlé (groupe contrôle avec femmes enceintes non déprimées et non traitées : RR = 1.49 (IC95% 1.35-1.64) n = 30).

Seule la MA de McDonagh et al. (2015) n'a pas retrouvé ce risque de prématurité associé à l'exposition in utero aux AD (OR= 1,87 (IC95% 0,89-3,89), n= 2), mais en n'incluant que deux études.

Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et petit poids de naissance (PPN)

La terminologie de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et de petit poids de naissance (PPN) correspond respectivement à un poids fœtal estimé in utero inférieur au 10e percentile, selon le sexe et l'âge gestationnel, et à un poids de naissance <2500g. La prévalence globale est d'environ 27% pour le PAG et 15% pour le PPN (Black, 2015).

La première MA, réalisée par Ross et al. (2013) concluait à une différence de poids moyenne de 74 grammes (IC95 %, -117 à -31, n= 20) chez les nouveau-nés exposés in utero aux AD, par rapport aux nouveau-nés non exposés. De même, Huang et al. (2014) ont mis en évidence un risque significativement accru de PPN, tous AD confondus (RR= 1,44 (IC95% 1,21-1,70), n= 15), et spécifiquement pour les ISRS (RR= 1.48 (IC95% 1.22–1.79), n= 9), restant significatif après contrôle du facteur dépression (avec groupe contrôle déprimé : RRa = 2,35 (IC95% 1,44-3,83), n=2). Plus récemment, Zhao et al. (2018) ont montré pour les ISRS des risques significativement augmentés de PAG (RR à 1,38 (IC95% 1,13-1,69), n= 9) et de PPN (RR à 1,45 (IC95% 1,18 - 1,76), n= 10). Le risque accru de PPN suite à l'exposition in utero aux ISRS était confirmé par la MA de Xing et al. (2020), après ajustement sur le facteur dépression (RRa = 1,37 (IC95% 1,04-1,80), n= 6). En revanche, cette MA ne retrouvait pas de risque significatif de PAG (RR = 1,07 (IC95 % 0,99-1,16), n = 9) mais identifiait, au contraire, un risque significatif de macrosomie fœtale (estimé par un poids à la naissance supérieur à 2 écarts types par rapport au poids moyen ; RR = 1,11 (IC95% 1,03-1,20), n = 4). En ciblant l'exposition in utero au bupropion, Turner et al. (2019) ont montré un poids de naissance moyen dans la norme (moyenne = 3305,9 g (IC95 % 3173,2-3438,7), n = 5) et à terme (moyenne = 39,2 semaines (IC95% 38,8-39,6), n= 5).

b) Risques pour le nouveau-né

Adaptation à la vie extra-utérine

La principale complication néonatale de l'exposition in utero aux AD est le syndrome de mauvaise adaptation néonatale ou PNAS (poor neonatal adaptation syndrome), qui survient dans 50 à 75 % des cas, et associe des signes cliniques transitoires et peu intenses de sevrage sérotoninergique : tremblements, irritabilité, hyper-hypotonus, hyperréflexie, agitation (Corti et al., 2019; Galbally et al., 2017; Koren et al., 2009). Sa prévalence élevée est confirmée par la MA de Grigoriadis et al. (2013) identifiant, pour tous types d'AD confondus, un risque significativement augmenté de ce syndrome (OR = 5,07 (IC95% 3,25-7,90), n=8), et aussi de détresse respiratoire (OR = 2,20 (IC95% 1,81-2,66), n=9) ou de tremblements (OR = 7,89 (IC95% 3,33-18,73), n=4) qui en sont des signes cliniques constitutifs.

D'autres MA évaluant les risques néonataux ont mis en évidence, de manière significative, une diminution des scores d'Apgar à 1 et 5 minutes (Ross et al (2013) : moyenne à 1 min = -0,19 (IC95% -0,30 à -0,08), n= 10 ; moyenne à 5 min = -0,33 (IC95% -0,47 à -0,20), n= 14), un risque de détresse respiratoire (McDonagh et al (2015) : OR = 1,91 (IC95% 1,63-2,24), n=2), de convulsions néonatales (RR = 1,97 (IC95% 1,56-2,48), n=4), de mortinaissances (RR = 1,16 (IC95% 1,02-1,32), n=9), et d'admissions en soins intensifs néonatalogiques (RR = 1,60 (IC95% 1,38- 1,85), n=9)(Xing et al., 2020). Cette dernière MA (Xing et al., 2020) retrouvait une diminution du score d'Apgar à 5 min (RR = 1. 91 (IC95% 1,42-2,56), n=7) mais pas de diminution significative du score d'Apgar à 1 minute, ni d'élévation significative du risque de détresse respiratoire.

Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)

L'HPPN est une maladie rare (touche environ 0,2% des nouveau-nés) mais grave (mortalité estimée entre 10 et 20% selon la maladie causale), responsable d'une réduction du débit sanguin pulmonaire (Grigoriadis et al., 2014). Nous avons identifié 3 MA évaluant le risque d'HPPN associé à l'exposition in utero aux AD.

En ciblant les ISRS, Grigoriadis et al. (2014) ont montré un risque significativement augmenté pour une exposition en fin de grossesse (OR = 2,50 (IC95% 1,32-4,73), n=5) ou pendant toute la durée de la grossesse (OR= 3,33 (IC95% 1,58-7,02), n=2), mais non significatif pour une exposition limitée au début de la grossesse. Avec un plus grand nombre d'études incluses, Qin Xiang Ng et al. (2019) ont mis en évidence, avec les ISRS, un risque significatif, quel que soit le trimestre d'exposition, mais toutefois faible (OR = 1.516 (IC95% 1.035-1.997), n=8). Pour les ISRS et IRSNA confondus, Masarwa et al. (2019) ont mis aussi en évidence un risque significatif quel que soit le trimestre de grossesse (OR = 1,82 (IC95% 1.31-2.54), n=11), avec une valeur supérieure pour les expositions après 20 SA (OR = 2,08 (IC95% 1,44-3,01), n=8). En analyse de sous-groupe, les auteurs ont montré un risque d'HPPN moindre avec la sertraline par rapport à la fluoxétine (OR = 0,34 (IC95% 0,11-0,96).

c) Risques développementaux chez l'enfant

Les risques développementaux chez l'enfant, évalués dans les MA, sont les troubles du spectre de l'autisme (TSA), le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), et les troubles du développement moteur.

Trouble du spectre de l'autisme (TSA)

Ce risque neurodéveloppemental grave, dont la prévalence mondiale est estimée à 1% (Lai et al., 2014) et jusqu'à 2,79 % aux Etats-Unis (Xu et al., 2019), a été évalué à de nombreuses reprises. Nous avons ainsi identifié 9 MA. Pour évaluer au mieux l'imputabilité des AD, ces MA ont cherché à contrôler les facteurs de confusion ou biais, en particulier le biais de confusion par indication (psychopathologie maternelle).

Sans contrôle des facteurs de confusion, Rais et al. (2014) ont montré un risque significativement augmenté, tous types d'AD confondus, mais avec seulement 3 études incluses (OR = 1,39 (IC95% 1,04-1,85), n= 3). En ciblant les ISRS, Andalib et al. (2017) ont également montré un risque significativement accru (OR= 1,82 (IC95% 1,59-2,10), n=7).

En contrôlant le biais de confusion par indication, Kobayashi et al. (2016) ont montré un risque significativement accru de TSA suivant une exposition in utero aux ISRS (OR = 1,45 (IC95% 1,15-1,82), n= 8), qui devenait non significatif lorsque le groupe contrôle était composé de femmes enceintes avec des antécédents psychiatriques. Récemment, Vega et al. (2020) ont abouti à une conclusion similaire pour tous types d'AD confondus, montrant un risque significativement augmenté mais faible (OR= 1,58 (IC95% 1,25-1,99), n=13), et non significatif lorsque le facteur trouble psychiatrique maternel était contrôlé. Afin de contrôler les facteurs génétiques et environnementaux des TSA, ces auteurs ont comparé, au sein de fratries comportant au moins un enfant avec TSA, les groupes exposés et non exposés aux AD, montrant de manière inattendue un effet protecteur de la prescription d'AD au 1^{er} trimestre vis-à-vis du risque ultérieur de TSA (OR= 0,85 (IC95% 0,54-1,35), n=4).

Pour contrôler davantage ce biais de confusion par indication, Kaplan et al. (2016) ont évalué le risque de TSA associé à la prise d'AD par la future femme enceinte, c'est-à-dire limitée à la période antéconceptionnelle (il est supposé une absence d'effet de l'AD sur le fœtus). Les auteurs ont mis en évidence un risque significativement augmenté de TSA, autant pour la prise antéconceptionnelle d'AD (OR= 1,84 (IC95% 1.48-2.28), n=3), que pendant la grossesse avec les ISRS (OR= 1,66 (IC95% 1,23-2,23), n= 5) ou d'autres AD (OR= 2,05 (IC95% 1.20–3.49), n=3). Ces risques étaient significativement augmentés pour une exposition aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres (IC95% OR= 1,90 (IC95% 1.28–2.83), n= 4 et OR= 1,73 (IC95% 1.15–2.61), n= 4, respectivement), mais non pour une exposition au 3^{ème} trimestre. Dans une version actualisée de leur MA, Kaplan et al. (2017) ont mis en évidence une tendance mais toutefois non significative à l'accroissement du risque de TSA associée à la prise antéconceptionnelle d'AD (arrêt 3 mois avant la conception) (OR= 1,31 (IC95% 0,98–1,74), n=3), et des risques significativement accrus de TSA, lors d'une exposition in utero aux ISRS (OR=1,61 (IC95% 1,16–2,25), n=4), et lorsque les femmes enceintes ont présenté un trouble psychiatrique pendant leur grossesse sans toutefois prendre d'AD (OR= 1.81 (IC95% 1.44–2.29), n=2). Ces résultats sont toutefois limités par le faible nombre d'études dans chaque calcul.

En évaluant le risque de TSA associé à chaque trimestre de prescription, Mezzacappa et al. (2017) ont montré un risque significativement accru lors de la prise antéconceptionnelle (OR = 1,96 (IC95% 1,65-2,32), n=4), et lors d'une exposition in

utero à chaque trimestre, maximal aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres (respectivement, OR = 2,09 (IC95% 1,66-2,64), n=6, et OR = 2,00 (IC95% 1,55-2,59), n=5), et moindre au 3^{ème} trimestre (OR = 1,90 (IC95% 1.20-3.02), n= 5). Après ajustement sur les antécédents maternels de dépression, le risque était toujours significativement accru pour une exposition aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres avec toutefois une taille d'effet plus faible (respectivement, ORa = 1.79 (IC95% 1.27-2.52), n= 5, et ORa = 1.67 (IC95% 1.14-2.45), n= 4) et devenait non significativement accru pour une exposition limitée au 3^{ème} trimestre.

Plus récemment, Morales et al. (2018) ont identifié un risque significativement accru de TSA suite à une exposition in utero aux AD à n'importe quelle période de la grossesse (RR= 1.53 (IC95% 1.31–1.78), n=15), et aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres (respectivement, RR= 1,39 (IC95% 1,04-1,84), n= 7 et RR = 1,62 (IC95% 1,22-2,16), n=5) mais pas au 3^{ème} trimestre. Cette significativité persiste pour les enfants de mères traitées par AD uniquement pendant la période antéconceptionnelle (RR= 1,48 (IC95% 1,29-1,71), n=8), ou bien pour les enfants dont les pères ont été traités par AD pendant la grossesse de leur compagne (RR= 1,29 (IC95% 1,08-1,53), n=2). Cet accroissement du risque n'est plus significatif lorsque le groupe contrôle est constitué de femmes aux antécédents de troubles thymiques (dépression, bipolarité) ou anxieux, ou porte sur une fratrie non exposée in utero aux AD. Ces résultats suggèrent une absence de risque après contrôle des facteurs de confusion. Zhou et al. (2018) ont également conclu à une absence d'élévation du risque de TSA après exposition in utero aux AD, que ce soit pour des études de cohortes, ou pour des études cas-témoins avec ajustement sur le trouble psychiatrique maternel. Au final, ces MA s'orientent vers une absence de risque propre de l'exposition in utero aux AD dans la survenue ultérieure d'un TSA chez l'enfant, et suggèrent au contraire un risque lié à la psychopathologie parentale.

Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Le TDAH, dont la prévalence est estimée à 4,4% aux Etats-Unis (Kessler et al., 2006) et entre 3,5% et 5,6% en France (Lecendreux et al., 2011), est moins étudié dans la littérature que les TSA. Trois MA (Jiang et al., 2018; Man et al., 2018; Morales et al., 2018) ont évalué le risque de TDAH chez des enfants suite à une prise maternelle d'AD pendant la grossesse, en contrôlant les mêmes facteurs de confusion

que pour le TSA. Ces trois MA identifient un risque significativement accru de TDAH sans ajustement (Morales et al., 2018 : RR = 1,38 (IC95% 1.13-1.69), n= 7, Man et al., 2018 : RR = 1,39 (IC95% 1,21-1,61), n=7 et Jiang et al., 2018 : RR = 1,34 (IC95% 1,14–1,57), n=6), qui persiste lorsque l'exposition est limitée à la période antéconceptionnelle (Morales et al., 2018 : RR = 1,38 (IC95 % 1,14-1,69), n=5, Man et al., 2018 : RR = 1,56 (IC95% 1,25-1,95), n= 5 et Jiang et al., 2018 : RR = 1.82 (IC95% 1,54–2,15), n=6). Ces MA ont aussi identifié que le risque était davantage lié à l'exposition au 1^{er} trimestre (Morales et al., 2018 : RR = 1,38 (IC95% 1.04-1.84), n=6, Man et al., 2018 : RR= 1.26 (IC95% 1.01–1.57), n= 6 et Jiang et al., 2018 : RR= 1.39 (95%IC 1,30–1,48), n=6), qu'aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Ce risque n'est plus significatif après ajustement sur la psychopathologie maternelle (excepté dans la MA de Man et al., 2018 : RRa= 1,90 (IC95% 1.47-2.45), n=5) (groupe contrôle constitué de femmes enceintes ayant un diagnostic de trouble psychiatriques non traité), ni lors d'un ajustement sur la fratrie (groupe contrôle composé de frères/sœurs non exposés in utero aux AD). Morales et al. (2018) ont montré un risque significativement accru de TDAH lorsque la prise d'AD concernait les futurs pères pendant la grossesse de leur compagne (RR = 1,71 (IC95% 1,31-2,23), n=1). Ainsi, ces résultats suggèrent davantage un risque propre de la psychopathologie parentale qu'un risque lié à l'exposition in utero aux AD.

Troubles du développement moteur

Une seule MA (Grove et al., 2018) a évalué le risque de troubles du développement moteur chez les enfants après une exposition in utero aux AD. Les auteurs ont calculé la taille d'effet (et non un RR ou OR), identifiant un risque significatif, avec une taille d'effet faible (taille de l'effet = 0,22 (IC95 % 0,07-0,37), n= 18).

d) Risques chez la femme enceinte et à l'accouchement

Nous avons identifié seulement deux MA, évaluant les risques d'hypertension artérielle gravidique (HTA apparue après 20 SA), de prééclampsie (HTA et protéinurie), et d'hémorragie de la délivrance (perte de sang > 500 mL après accouchement par voie basse ou > 1000 mL après naissance par césarienne).

Hypertension artérielle (HTA) gravidique et prééclampsie

La MA de Guan et al. (2018) suggérait une élévation significative du risque d'HTA gravidique lié à la prise d'ISRS durant la grossesse, peu élevée (RR = 1,14 (IC95% 1,00-1,30), n=4), mais pas de prééclampsie.

Hémorragie de la délivrance (HDD)

Jiang et al. (2016) ont identifié une élévation significative du risque d'hémorragie de la délivrance après une prise d'AD pendant la grossesse, tous types d'AD confondus (RR= 1,32 (IC95% 1,17-1,48), n=8), persistant après ajustement sur la dépression maternelle (RRa= 1,31 (IC95% 1,14-1,50), n= 5). Il était plus important pour les IRSNA (RR= 1.62 (IC95% 1.41–1.85), n=2) que pour les ISRS (RR= 1.20 (IC95% 1.04–1.38), n= 5) et les non IRS (RR= 1.31 (IC95% 1.10-1.56), n=2), et augmenté lors d'une naissance par césarienne (RR = 2,02 (IC95% 1,61-2,54), n= 2). Ce risque était significatif pour une exposition récente aux AD, dans le mois précédant l'accouchement (RR= 1.32 (IC95% 1.15–1.51), n=5), mais non significatif lorsque l'AD était arrêté avant.

DISCUSSION

Parmi les 47 MA incluses dans cette méta-revue, 46 ont évalué les risques associés à la prise d'AD par la femme enceinte, et seulement une a évalué les bénéfices. Les risques évalués concernaient l'embryon et le fœtus (fausses couches spontanées, malformations, PAG et PPN), le nouveau-né (PNAS, tremblements, scores d'Apgar, convulsions, mortinaissance, admission en soins intensifs de néonatalogie et HPPN), l'enfant en développement (TSA, TDAH, troubles du développement moteur), ainsi que la femme enceinte (HTA et prééclampsie) et la parturiente (HDD). La seule MA évaluant les bénéfices des AD durant la grossesse a identifié un bénéfice sur la santé mentale.

1. Prescription d'AD pendant la grossesse : bénéfices

Une seule MA parmi celles incluses a analysé le bénéfice de la prescription d'AD pendant la grossesse (Bayrampour et al., 2020). L'événement mesuré était le risque de rechute dépressive pendant la grossesse, chez les femmes ayant maintenu ou arrêté le traitement AD en antéconceptionnel ou pendant la grossesse. Cette MA évalue donc, de manière indirecte seulement, le bénéfice au maintien de l'AD dans la prévention de la rechute dépressive pendant la grossesse.

Cette MA incluait 4 études. La 1^{ère} étude (Cohen et al., 2006), incluant 201 femmes enceintes euthymiques, a identifié un risque de rechute de 26% chez celles encore traitées, et de 68% chez celles ayant arrêté l'AD (différence significative). La 2^{ème} étude (Yonkers et al., 2011), menée sur 778 femmes enceintes, n'a pas identifié de différence de risque de rechute entre celles poursuivant l'AD par rapport à celles l'ayant arrêté ; ce risque était davantage associé au nombre d'épisodes dépressifs antérieurs (≥ 4) et à l'ethnicité (Noire ou Hispanique). La 3^{ème} étude (Roca et al., 2013), portant chez 132 femmes enceintes traitées par AD au moment de la conception, a identifié la grossesse non planifiée comme le seul facteur associé à l'arrêt de l'AD (parmi un ensemble de facteurs psychiatriques, socioéconomiques et obstétricaux) ; 57% des femmes enceintes ayant arrêté l'AD le reprenait au cours du T1. La dernière étude (Suzuki & Kato., 2017), a aussi identifié un risque de rechute supérieur chez les

femmes enceintes ayant arrêté versus poursuivant l'AD pendant la grossesse, que l'arrêt ait été conseillé par un médecin psychiatre ou soit de leur propre initiative.

Le premier résultat de cette MA (Bayrampour et al., 2020) est un risque non significativement augmenté de rechute, après arrêt de l'AD par rapport au maintien, chez les femmes enceintes avec antécédents de dépression légère à modérée. Nous pouvons considérer ce résultat comme rassurant, compte tenu du nombre de femmes enceintes arrêtant un traitement AD d'après les données épidémiologiques. En utilisant des études de cohortes internationales, Molenaar et al. (2018 et 2020) ont montré que 50% des femmes interrompent un traitement AD en antéconceptionnel ou au cours du 1^{er} trimestre. Pour l'Europe, Charlton et al. (2015) avancent un pourcentage similaire, malgré des disparités entre les pays dans les taux de prescriptions (Figure 4). En France, Bénard-Larivière et al. (2018) ont identifié, d'après la base de données EFEMERIS (Évaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques), qu'en 2014, 18 324 (2.39%) femmes enceintes recevaient un AD au cours du 1^{er} trimestre, ce nombre diminuant à 6 303 (1.04%) puis 4 972 (0.84%) au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, respectivement. Toutefois, d'autres données peuvent contraster ce premier résultat : Bérard et al. (2019) ont montré que le risque de dépression anténatale après arrêt de l'AD chez les femmes enceintes avec antécédents de dépression légère à modérée était 6 fois supérieur à celui des femmes enceintes sans antécédent dépressif.

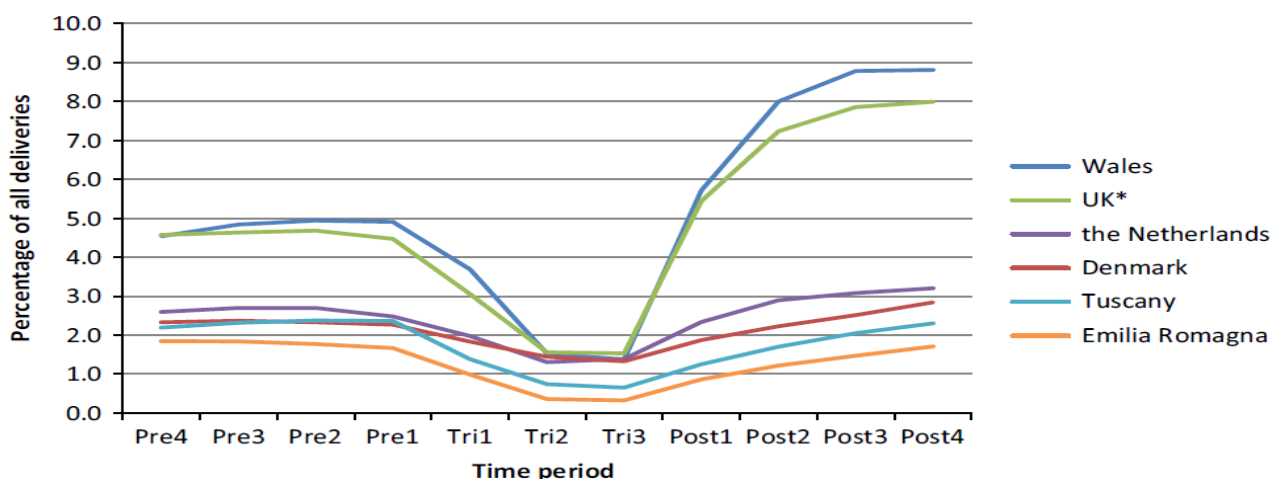


Figure 3 : Pourcentage d'accouchements entre 2004 et 2010 pour lesquelles la femme a reçu un ISRS, avant, pendant, et après la grossesse (découpage trimestriel en abscisse), dans 6 régions européennes (Charlton et al., 2015).

Le second résultat de cette MA (Bayrampour et al., 2020) est que le risque de rechute après arrêt de l'AD concerne davantage les femmes enceintes aux antécédents de dépressions graves ou récurrentes. Chez celles-ci, des niveaux d'insight et de compliance thérapeutique élevés seraient des facteurs associés à la poursuite de l'AD pendant la grossesse, tandis qu'un niveau d'insight plus bas et des craintes importantes pour le fœtus serait des facteurs associés à l'arrêt de l'AD (Misri et al., 2013). Toutefois, ces femmes enceintes aux antécédents de dépressions récurrentes sont plus susceptibles que d'autres de reprendre un traitement AD après l'avoir arrêté (Wikman et al., 2020). La motivation principale des femmes à arrêter leur traitement AD avant ou pendant la grossesse est évidemment la crainte des répercussions fœtales (Einarson et al., 2001; Koren et al., 1989). Les principaux facteurs influençant leur choix seraient les conseils de la famille et des amis, les informations trouvées sur internet, et les informations médicales reçues (Bonari et al., 2005). Certaines femmes avancent aussi le souhait d'accéder à des prises en charges non médicamenteuses (Battle et al., 2014).

La limite principale de cette MA (Bayrampour et al., 2020) est le faible nombre d'études incluses, et leurs effectifs de petite taille. Ses auteurs ont aussi suggéré des risques de biais dans les études incluses.

De manière inattendue, la MA de Vega et al. (2020) suggère un effet protecteur des AD prescrits au cours du 1^{er} trimestre, vis-à-vis du risque de TSA ultérieur chez l'enfant. Ce résultat est cohérent avec ceux d'études récentes qui ont évalué davantage l'association entre dépression parentale pendant la grossesse et survenue d'un TSA chez l'enfant, en distinguant les effets propres de la dépression de ceux de l'AD. Dans une étude de cohorte incluant 40 387 enfants exposés in utero aux AD ou à la dépression maternelle, Hagberg et al. (2018) ont mis en évidence un risque relatif de TSA de 1,72 (IC95% 1,54-1,93) en cas de dépression traitée par AD chez la future mère, de 1,50 (IC95% 1,28-1,75) en cas de dépression non traitée, et de 0,73 (IC95% 0,41-1,29) en cas de prescription d'AD pour une indication autre que la dépression. Les deux premiers résultats suggèrent un effet propre de la dépression gravidique sur le risque de TSA ultérieur, et le dernier résultat suggère en revanche une innocuité des AD vis-à-vis du risque de TSA dans la descendance. Le risque relatif un peu supérieur chez les femmes enceintes avec dépression traitée par rapport à non traitée

pourrait refléter une différence dans la sévérité de la dépression (supérieure dans les dépressions traitées). L'impact de la dépression pendant la grossesse sur le risque de troubles neurodéveloppementaux ou neuropsychiatriques chez les enfants a été confirmé par d'autres études. En ce sens, Caparros-Gonzalez et al. (2021) ont identifié, dans une MA récente, un effet significatif d'un stress élevé chez la femme enceinte sur le risque de survenue ultérieure d'un TSA chez l'enfant (OR = 1,45 (IC95% 1,24-1,70), n= 7). L'effet du stress pendant la grossesse sur le risque de trouble neurodéveloppemental ou neuropsychiatrique chez l'enfant pourrait inclure des perturbations de l'axe hypothalamus-pituitaire-surrénalien (Chan et al., 2019) ou de l'axe immunitaire intestin-cerveau (Van Sadelhoff et al., 2019) .

2. Prescriptions d'AD pendant la grossesse : risques

Fausse couche spontanée

Sur les 4 MA identifiées, 3 concluaient à un risque significativement augmenté de fausse couche avec des tailles d'effet faibles (1,45 à 1,87), et une concluait à l'absence d'augmentation du risque.

Les conclusions de ces MA sont limitées par de nombreux biais de confusion, comme l'absence d'ajustement sur la dépression, qui est un FdR de fausse couche (Hoirisch-Clapauch et al., 2015; Marinescu et al., 2014), et l'absence d'ajustement sur les autres FdR de fausses couches (par ex : antécédents obstétricaux, obésité, tabac, alcool ou autres drogues). De plus, les 3 MA concluant à un risque significatif comportaient relativement peu d'études incluses (faible puissance des résultats), et l'une des MA (Hemels et al., 2005) n'incluait que des études dont les participantes étaient recrutées dans le même hôpital, créant un biais de sélection. Les données relatives à la prescription d'AD étaient en général non renseignées (classe, posologie, observance) ce qui ne permet pas de déterminer si ces fausses couches sont imputables à une certaine classe d'AD ou un certain niveau de posologie ou si l'AD était réellement pris. De plus, des IVG ont pu être incluses dans certaines études (Hemels et al., 2005 ; Ross et al., 2013).

La physiopathologie pourrait inclure l'effet de la dépression ou de l'AD. La dépression et le stress prénatal sont des FdR de fausse couche spontanée par le biais de l'augmentation de facteurs pro-inflammatoires, et des dysfonctionnements endothéliaux et immunitaires (Marinescu et al., 2014). Le niveau de cortisol élevé chez les femmes enceintes déprimées pourrait aussi altérer le processus de nidation (Evans & Monk, 2015). D'autre part, la libération de sérotonine par les plaquettes contribue à l'hémostase primaire par vasoconstriction des vaisseaux lésés ; les ISRS diminuent la concentration de sérotonine plaquettaire et le processus d'hémostase, contribuant au risque de saignements et de fausses couches (Jiang, 2015).

Malformations congénitales

Ce risque, qui concerne le 1^{er} trimestre de la grossesse, est particulièrement évalué (15 MA). Tous types d'AD confondus, 3 MA concluaient à l'absence d'élévation du risque, tandis qu'en ciblant les ISRS, ces 3 MA identifiaient une élévation du risque malformatif avec des tailles d'effet faibles (1,10 à 1,272). Six MA ciblaient la paroxétine, concluant pour 4 d'entre elles à un risque malformatif augmenté, avec des tailles d'effet faibles (1,18 et 1,29). Six MA ont ciblé la fluoxétine, concluant pour 4 d'entre elles aussi à un risque augmenté avec aussi des tailles d'effet faibles (1,14 à 1,25). Enfin, 2 MA ont évalué la sertraline, concluant à l'absence d'effet tératogène de cet AD, qui est parmi les plus prescrits pendant la grossesse, en Europe et dans le monde quel que soit le trimestre (Nina M. Molenaar et al., 2020). Une MA a évalué le citalopram, identifiant une élévation du risque malformatif, avec une taille d'effet faible (1,20).

Le risque malformatif cardiaque est aussi évalué dans plusieurs MA (16 MA). Tous types d'AD confondus, 2 MA identifiaient une élévation significative du risque malformatif cardiaque avec des tailles d'effet faibles (1,12 à 1,40), et une n'en identifiait pas. Sur 6 MA ciblant les ISRS, seulement 2 concluaient à un risque augmenté, avec aussi des tailles d'effet faibles (1,17 et 1,24). Plusieurs MA ont évalué le risque malformatif cardiaque pour des AD spécifiques : ce risque apparaît augmenté dans 6 des 8 MA ciblant la paroxétine (tailles d'effet 1,28 à 1,72), dans 4 des 6 MA ciblant la fluoxétine (tailles d'effet entre 1,28 et 1,6), dans les 3 MA ciblant la sertraline (tailles d'effet entre 1,28 et 1,42), et dans une des 2 MA évaluant citalopram. Ainsi, les tailles d'effet, quand elles sont significatives, sont faibles. Les défauts de fermeture du septum interventriculaire et du septum interauriculaire sont les anomalies cardiaques

les plus fréquemment rapportées dans les MA. Ces malformations évoluent spontanément dans la petite enfance vers une fermeture ; de manière exceptionnelle, une chirurgie sûre peut être envisagée (Schwarze, 2005).

Deux MA évaluant les malformations d'organes autres que le cœur concluait à une absence d'élévation du risque.

Les MA évaluant le risque malformatif comportent des limites pouvant induire des surestimations ou des sous-estimations. D'une part, dans le sens d'une surestimation, les femmes enceintes traitées par AD bénéficient généralement d'une surveillance échographique obstétricale plus fréquente, et leurs enfants d'exams cliniques ou échographiques plus fréquents durant leurs premières années de vie, ce qui constitue un biais de détection. Pour la paroxétine, la MA de Wurst et al. (2010), concluait à un risque malformatif cardiaque significativement augmenté, mais excluait les études de cohortes de Einarson (2008) et de Pedersen et al. (2009) qui n'identifiaient pas de risque. L'inclusion de ces deux études aurait a priori pu suffire à rendre non significatifs les résultats de la MA de Wurst et al. (2010) ; ainsi, un conflit d'intérêt fut suspecté par plusieurs auteurs (par ex. Einarson & Koren., 2010, et Scialli, 2010). De plus, la paroxétine étant un AD privilégié dans le traitement des troubles anxieux, la MA de Bar-Oz et al. (2007) suggérant un risque tératogène supérieur avec cet AD par rapport aux autres ISRS, pourrait comporter un biais de détection, les femmes enceintes anxieuses étant plus susceptibles que d'autres de demander des examens complémentaires. Le trouble psychiatrique de la femme enceinte pourrait aussi constituer un biais de confusion induisant une surestimation, étant donné qu'en contrôlant ce facteur, la taille d'effet diminuait dans la MA de Gao et al. (2018), restant toutefois significative. Aussi, les FdR généraux de malformations fœtales étaient peu ou pas contrôlés dans ces MA (âge maternel élevé, antécédents familiaux, supplémentation ou non en acide folique, diabète, obésité, coprescriptions, parité, toxiques, statut socio-économique ; Uguz, 2020). Enfin, l'hétérogénéité dans les résultats des MA suggère d'autres biais non contrôlés. D'autre part et dans le sens d'une sous-estimation, la durée ou la fréquence du suivi échographique néonatal pourrait induire une sous-détection des défauts de fermeture du septum ventriculaire, qui guérissent spontanément chez le nouveau-né (Gentile, 2015). Bien que rares, les anomalies cardiaques graves pourraient induire une fausse couche ou une demande

d'interruption médicale de grossesse, participant aussi à la sous-estimation du risque tératogène des AD, si celui-ci est évalué en postnatal seulement (Bar-Oz et al., 2007).

La tératogénicité des AD pourrait impliquer la sérotonine, qui agit comme facteur de croissance d'organes chez le fœtus (cerveau : Musumeci et al., 2014 ; cœur : Sari & Zhou, 2003; pancréas : Goyvaerts et al., 2016). Ainsi, les malformations d'organes, dont cardiaques, pourraient résulter d'un déséquilibre de concentration en sérotonine chez le fœtus (Sadler, 2011; Sari & Zhou, 2003).

Prématurité

Sur les 7 MA identifiées, le risque de prématurité était significatif pour 6 MA, avec des tailles d'effet faibles (1,17 à 1,96). Ce risque était plus élevé avec les ISRS par rapport aux autres classes d'AD et lorsque l'exposition in utero était tardive au cours de la grossesse par rapport à une exposition précoce. Les tailles d'effet étaient diminuées après ajustement sur les facteurs de confusion, dont la dépression anténatale, tout en restant significatives.

Andrade (2013) a calculé que la prise d'AD réduirait en moyenne la durée des grossesses de 2 à 6 jours, ce qui correspond aux résultats de la MA de Ross et al. (2013) identifiant une différence significative de -0.45 semaines. Ainsi, même si le risque de prématurité associé à la prise d'AD pendant la grossesse existe, sa fréquence resterait faible.

Ces MA comportent quelques limites, on relève l'absence de distinction entre la prématurité spontanée (pouvant être consécutive à l'exposition in utero aux AD) ou déclenchée (consécutivement à des causes obstétricales a priori indépendantes des AD). De plus, l'ajustement sur la dépression anténatale était fréquent mais sans tenir compte de son intensité, alors que les complications d'un syndrome dépressif sévère, en particulier les troubles alimentaires, constituent des FdR de prématurité (Gibson-Smith et al., 2015; Uguz et al., 2019).

La physiopathologie est mal expliquée. Les ISRS pourraient favoriser la rupture prématurée des membranes (Colvin et al., 2011 et Reis & Killén, 2010). De plus, le risque augmenté de PPN et PAG pourrait favoriser les déclenchements avant le terme, chez les femmes enceintes traitées par AD.

Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et petit poids de naissance (PPN)

Sur les 2 MA évaluant le risque de PAG, une MA a conclu à un risque significativement accru, avec une taille d'effet faible (RR= 1,38) et l'autre MA n'a pas retrouvé ce risque, mais au contraire un risque de macrosomie fœtale, avec toutefois une définition non consensuelle du PAG et une hétérogénéité élevée. Sur les 5 MA évaluant le risque de PPN associé à l'exposition in utero aux AD, et particulièrement aux ISRS, toutes ont conclu à une élévation significative du risque, avec des tailles d'effet faibles (RR entre 1,37 et 1,48).

Les limites des MA évaluant les risques de PAG et de PPN sont communes avec celles évaluant le risque de prématurité, en particulier l'absence d'ajustement sur les facteurs de confusion (tabagisme, précarité sociale, sévérité de la dépression), qui constituent des FdR communs à ces complications. En ce sens, plusieurs études ont montré que le tabagisme au cours du 3^{ème} trimestre est un FdR important de PAG et PPN (Ko et al., 2014), ainsi que la dépression anténatale (Babu et al., 2018, et Ghimire et al., 2021). Dans une revue de la littérature publiée en 2018 comparant les effets des AD pendant la grossesse et les effets de la dépression non traitées, Mitchell & Goodman (2018), ont conclu que le risque de PPN ne différaient pas, entre les études analysant ces deux variables. De plus, les trimestres de prescription n'étaient pas pris en compte dans la plupart de ces MA.

Sur le plan physiopathologique, des études animales ont montré que l'accumulation de sérotonine dans le cerveau fœtal entraîne une diminution de l'hormone de croissance hypophysaire (Castrogiovanni et al., 2014, Musumeci et al., 2014), ce qui pourrait constituer l'effet propre des AD sur le petit poids fœtal.

Adaptation à la vie extra-utérine

Quatre MA confirment les risques de troubles de l'adaptation néonatale suivant l'exposition in utero aux AD. Ces MA concernent le syndrome de mauvaise adaptation néonatale (poor neonatal adaptation syndrome, PNAS), avec une MA montrant un OR de 5,07, et plusieurs des signes cliniques constituant ce syndrome (tremblements, détresse respiratoire, convulsions, Apgar faible : 4 MA avec tailles d'effet proches de 2).

La MA de Xing et al. (2020) suggère un risque significatif de mort fœtale in utero (MFIU) (RR= 1.16), et d'admissions en unité de soins intensifs néonatalogiques (RR= 1.60). Pour comprendre ce résultat grave (MFIU), nous détaillons ici les résultats des 9 études utilisées par Xing et al. (2020) pour leur calcul. La 1^{ère} étude (Goldstein et al., 1997) n'a identifié aucune MFIU parmi les 37 femmes enceintes traitées par fluoxétine et les 8 témoins recevant un placebo. La 2^{ème} étude (Kulin et al., 1998) n'a identifié aucune MFIU parmi les 222 femmes enceintes traitées par ISRS, mais 2 MFIU dans le groupe contrôle constitué de 37 femmes enceintes recevant un agent non-térogénique (ANT, par exemple vitaminothérapie). La 3^{ème} étude (Einarson et al., 2003) comparant 3 groupes de 147 femmes enceintes chacun, n'a identifié aucune MFIU parmi celles traitées par trazadone ou nefazodone (antidépresseurs autres que les ISRS, TCA, IRSNA, ou IMAO), 1 MFIU parmi celles traitées par d'autres AD, et 1 MFIU parmi celles recevant un ANT. La 4^{ème} étude (Sivojelezova et al., 2005) comparant 3 groupes de 132 femmes enceintes chacun, a identifié 2 MFIU dans le groupe traité par citalopram (un ISRS), aucune MFIU dans le groupe recevant un autre ISRS, et 1 MFIU dans le groupe recevant un ANT. La 5^{ème} étude (Chun-Fai-Chan et al., 2005) a identifié 1 MFIU dans un groupe de 136 femmes enceintes traitées par bupropion, et aucune MFIU parmi les 133 contrôles recevant un ANT. La 6^{ème} étude (Colvin et al., 2011) a utilisé des registres de santé dont des registres de morbi-mortalité (suggérant un biais de détection), et identifié respectivement 0.7% et 0.6% de MFIU chez les femmes enceintes traitées par ISRS et non-ISRS, mais n'incluait pas de groupe contrôle. La 7^{ème} étude (Klieger-Grossmann et al., 2012) comparant 3 groupes de 212 femmes enceintes chacun, a identifié 3 MFIU dans le groupe traité par escitalopram, 3 MFIU dans le groupe recevant un autre AD, et 2 MFIU dans le groupe contrôle recevant un ATC. La 8^{ème} étude (Kjaersgaard et al., 2013), populationnelle portant sur plus d'1 million de naissances, a identifié un pourcentage similaire de 0.4% chez les femmes enceintes traitées par AD comparativement à celles non traitées par AD et non déprimées. La 9^{ème} étude (Stephansson et al., 2013), aussi populationnelle portant sur plus d'1.6 millions de naissances, a identifié un pourcentage supérieur de MFIU chez les femmes enceintes recevant versus ne recevant pas un traitement par ISRS (0.462% vs. 0.369%) ; toutefois la différence n'était plus significative après ajustement sur l'antécédent d'hospitalisation en psychiatrie. Il est possible que les résultats de cette dernière étude aient contribué au RR significatif de la MA de Xing et al. (2020). Toutefois, l'étude de Stephansson et al. (2013) suggère que les

antécédents d'hospitalisation en psychiatrie constituent un FdR de MFIU, et lorsque celui-ci est contrôlé, le risque de MFIU est similaire chez les femmes enceintes recevant un AD par rapport à celles n'en recevant pas, et donc que la prise d'AD pendant la grossesse n'est pas un FdR de MFIU.

Les limites majeures de ces MA sont l'absence d'ajustement sur les coprescriptions, en particulier les benzodiazépines qui sont fréquemment coprescrits avec les AD chez les femmes enceintes (Cabailot et al., 2021). En ce sens, les risques néonataux associés à l'exposition in utero aux benzodiazépines sont dans l'ensemble similaires à ceux des AD (incluant PPN, PAG, prématurité, diminution de l'Apgar, admission en unité de soins intensifs néonatalogues), et surviennent avec une fréquence similaire (Grigoriadis et al., 2020). De plus, les classes d'AD ne sont pas distinguées dans ces MA, alors que les TCA et IRSNA comporteraient davantage de complications néonatales par rapport aux ISRS, selon une étude de cohorte incluant plus de 700 000 nouveau-nés (Nörby et al., 2016). Les posologies n'étaient pas non plus renseignées, empêchant toute analyse de la relation dose-effet.

La physiopathologie du PNAS reste mal comprise, mais pourrait impliquer une imprégnation et/ou un sevrage sérotoninergique (Galbally et al., 2017). D'un côté, la similarité avec les signes cliniques du syndrome de sevrage en opiacés (scores de Finnegan élevés) atteste d'un sevrage (Galbally et al., 2017). De l'autre, la présence d'un PNAS avec des AD à demi-vie courte suggère une succession de toxicité puis sevrage (Gentile, 2010).

Hypertension pulmonaire persistante (HPPN)

Le risque d'HPPN était significatif dans les 3 MA identifiées, avec des tailles d'effet hétérogènes (1,516 à 3,33). Ce risque, principalement étudié avec les ISRS, était accru pour une exposition en fin de grossesse (T3), dans 2 de ces MA. Le pronostic de l'HPPN dépend de sa cause. Ainsi, la signification clinique de l'HPPN est péjorative si elle est associée à des troubles graves du nourrisson (par ex. malformation congénitale, inhalation méconiale, septicémie), mais tend à évoluer favorablement avec le traitement de la cause dans les autres cas. Dans le cas de l'exposition in utero aux AD, la morbi-mortalité de l'HPPN serait minime (Koren & Nordeng, 2012).

Les limites majeures de ces MA reposent principalement sur l'absence de contrôle des FdR de l'HPPN, qui sont nombreux (césarienne, prématurité, inhalation méconiale, pathologie cardiaque, ainsi que l'obésité, le diabète, et l'asthme maternels), interrogeant l'imputabilité des AD. De plus, dans les MA citées, le nombre d'études incluses était faible, et la sévérité de l'HPPN n'était pas renseignée.

La physiopathologie de l'HPPN suivant l'exposition in utero aux AD est donc difficile à renseigner. Elle pourrait être secondaire aux difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine, ou aux malformations cardiaques survenant dans de rares cas (Boucher et al., 2009).

Trouble du spectre de l'autisme (TSA)

Cette complication grave requiert une explication détaillée des résultats. Le risque de TSA était significatif dans les 9 MA identifiées, avec des résultats homogènes (tailles d'effet faibles : 1,39 à 2,05). Les 3 MA évaluant le trimestre de prescription ont identifié de manière homogène un risque significatif associé à l'exposition précoce (1^{er} et 2^{ème} trimestres) et non significatif avec l'exposition tardive (3^{ème} trimestre). Sur les 4 MA ayant réalisé un ajustement sur le trouble psychiatrique de la femme enceinte, 3 ont conclu à une absence de risque, et une à un risque diminué, après ajustement. Certaines MA ont évalué le risque de TSA dans des circonstances où l'AD ne peut avoir théoriquement aucun effet direct sur le fœtus : 3 MA (sur les 4 identifiées) concluent un risque significatif lorsque l'exposition est limitée à la période antéconceptionnelle, et 1 MA conclut à un risque significatif lors d'une prescription chez le futur père. Deux MA portant sur les fratries (exposition in utero aux AD pour au moins une des grossesses) ont montré un effet non significatif voire protecteur de l'exposition in utero aux AD.

Au final, ces résultats suggèrent surtout qu'un groupe de référence classique (femmes enceintes non déprimées et non traitées) peut créer des biais de confusion, et que le trouble psychiatrique de la femme enceinte serait le FdR créant l'association entre exposition in utero aux AD et risque de TSA ultérieur (Andrade, 2017a et Andrade, 2017b).

L'éventuelle association entre exposition in utero aux AD et risque ultérieur de TSA pourrait s'expliquer de plusieurs manières. Certains auteurs suggèrent qu'une

dépression sévère, indiquant une prescription d'AD, pourrait être un FdR suffisant de TSA du fait des symptômes dépressifs et des comportements associés (en particulier la prise de toxiques, infections gravidiques non traitées), ou de facteurs génétiques communs à la dépression et au TSA (Andrade, 2017; Maloney et al., 2020; Tordjman et al., 2014). En ce sens, Andrade (2017) suggère que le traitement efficace de la dépression sévère pourrait être un facteur de protection vis-à-vis du risque ultérieur de TSA, hypothèse confortée par la MA de Vega et al. (2020). En outre, aucun ajustement n'a été réalisé sur les coprescriptions, relativement fréquentes dans le traitement d'un épisode dépressif. Le biais de détection (nouveau-nés exposés in utero aux traitements davantage suivis) n'est pas non plus pris en compte.

La physiopathologie pourrait impliquer la sérotonine, qui agit in utero comme un facteur de croissance neuronal et du développement de la connectivité cérébrale. L'exposition in utero aux AD sérotoninergiques pourrait moduler le développement de la connectivité anatomique de la substance blanche (Lugo-Candelas et al., 2018) contribuant au risque neurodéveloppemental (Lesch & Waider, 2012).

Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Le risque de TDAH était significatif dans les 3 MA identifiées, avec des résultats homogènes (tailles d'effet faibles : 1,34 à 1,39). De manière concordante, ces 3 MA montraient que le risque concerne l'exposition précoce (T1) mais pas l'exposition tardive (T2-T3). Après ajustement sur le trouble psychiatrique maternel, ce risque n'était plus significatif pour 2 MA des 3 identifiées. En utilisant une méthodologie de contrôle des biais de confusion similaire à celle évaluant le risque de TSA, le risque de TDAH était significatif pour la prise antéconceptionnelle d'AD dans les 3 MA, et aussi pour une prescription chez le futur père dans 1 MA. Les analyses réalisées au sein des fratries, dans les 3 MA, n'ont pas montré d'élévation significative du risque de TDAH chez les enfants exposés par rapport à ceux non exposés. Ainsi, l'association entre l'exposition in utero aux AD et le risque ultérieur de TDAH chez l'enfant peut être médiée par d'autres facteurs que le traitement, dont le trouble psychiatrique parental.

Les limites de ces MA comprennent le faible nombre d'études incluses. En outre, le risque évalué chez l'enfant pourrait être un trouble pédopsychiatrique autre que le TDAH, puisque certaines études n'ont inclus que des enfants de moins de 5

ans, alors que le diagnostic de TDAH est davantage posé à partir de 6 ans. De plus, la plupart des études étaient basées sur des cohortes d'enfant suivis, pouvant entraîner un biais de détection (sur-détection). Une limite similaire au risque de TSA concerne les facteurs génétiques et environnementaux communs à la dépression et au TDAH (Ayano et al., 2021).

La physiopathologie suspectée, concernant le risque direct lié à l'AD, est similaire à celle du risque de TSA, et consisterait en une altération neurodéveloppementale de la formation des réseaux neuronaux (Lesch & Waider, 2012).

Développement moteur

La seule MA évaluant le risque de trouble du développement moteur chez l'enfant a identifié un risque significativement accru, avec une taille d'effet faible (taille de l'effet évaluée avec le d de Cohen = 0,22).

Les limites de cette MA sont la différence de mesure du développement moteur entre les études, et l'absence de contrôle des facteurs de confusion, en particulier le trouble psychiatrique de la femme enceinte, étant donné l'association entre dépression périnatale et retard de développement moteur infantile (Pearlstein, 2015).

Des études animales ont montré, lors d'une exposition périnatale à la fluoxétine, une diminution des performances motrices, associées à des modifications des neurones striaux et corticaux (Lee & Lee, 2012). Ces modifications neuronales n'ont pas encore été mises en évidence chez l'homme, mais constituent une base physiopathologique possible aux éventuels troubles du développement moteur suivant l'exposition in utero aux AD.

Hypertension artérielle (HTA) gravidique et pré-éclampsie

La seule MA identifiée évaluant ces risques a conclu à un risque significativement augmenté d'HTA gravidique, avec une taille d'effet faible (RR = 1,14), mais pas de prééclampsie.

Cette MA comportait plusieurs limites, dont le faible nombre d'études incluses, l'absence de contrôle des facteurs de confusion (l'anxiété, la dépression, l'obésité et le tabagisme, étant des facteurs communs de l'HTA et de la dépression anténatale – Winkel et al., 2015). Les sous-types d'AD n'étaient pas analysés, en particulier les IRSNA et TCA, qui ont des effets hypertenseurs noradrénergiques (Stahl et al., 2015).

La physiopathologie, commune à l'HTA gravidique et à la prééclampsie, pourrait inclure l'effet vasoconstricteur des monoamines (sérotonine et noradrénaline) sur l'ensemble du système vasculaire, et en particulier sur l'utérus (Yousif et al., 2003).

Hémorragie de la délivrance (HDD)

La seule MA identifiée a montré un risque significativement augmenté, avec une taille d'effet faible (RR= 1,32), persistant après ajustement sur la dépression maternelle (RRa = 1,31). En analyses de sous-groupe, les tailles d'effets étaient supérieures avec les IRSNA comparativement aux ISRS et non-IRS (TCA, IMAO et autres), lorsque la naissance était par césarienne, et l'exposition était dans le mois précédant l'accouchement.

Cette MA a comme principale limite le faible nombre d'études incluses, et la variabilité des définitions et/ou de la quantification de l'HPP selon les études.

La physiopathologie de ces HDD pourrait reposer sur la diminution de la sérotonine intraplaquettaire observée en cas de prescription d'AD, la sérotonine étant un facteur pro agrégant dans l'hémostase (Jiang, 2015). Le risque hémorragique avec les IRSNA pourrait aussi impliquer leur effet hypertenseur.

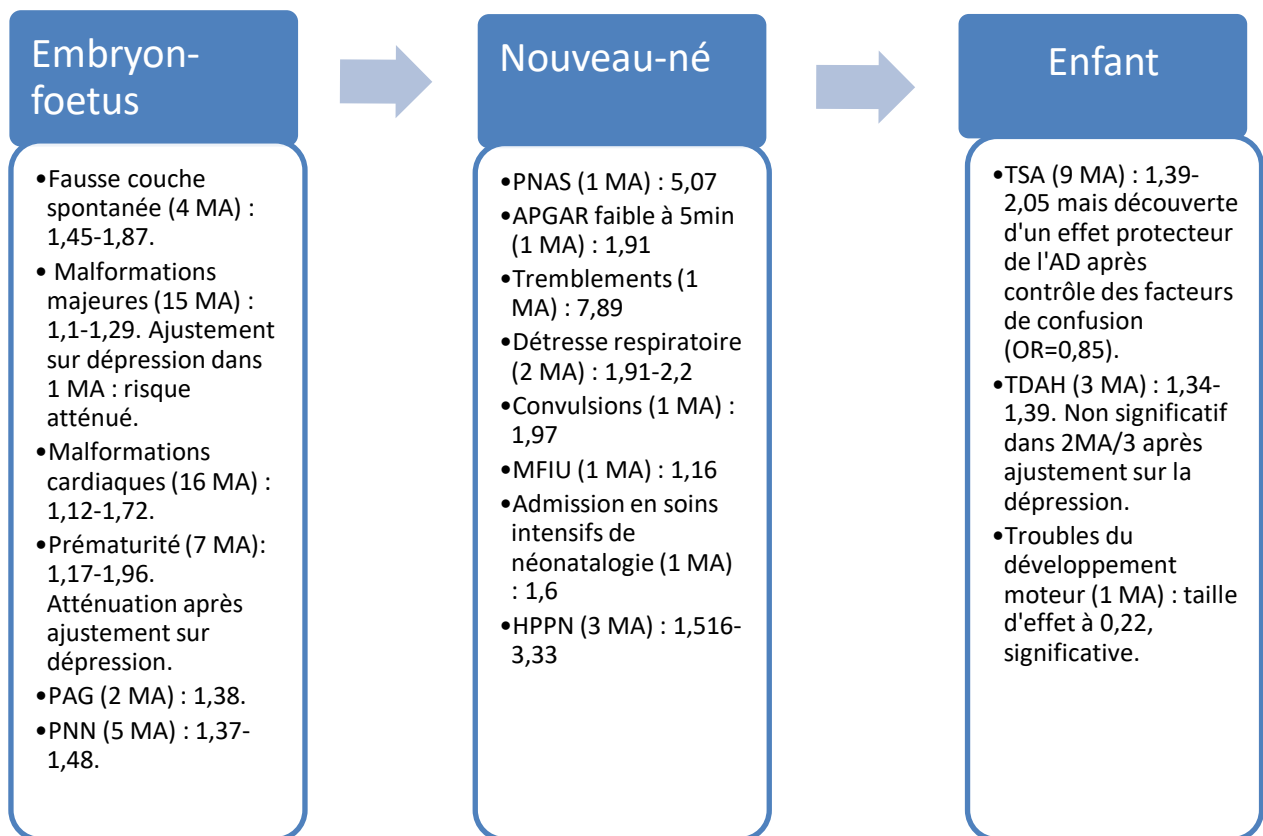


Figure 4 : Estimation des risques et des bénéfices de l'exposition in utero aux AD chez l'embryon, le fœtus, le nouveau-né et l'enfant en développement.

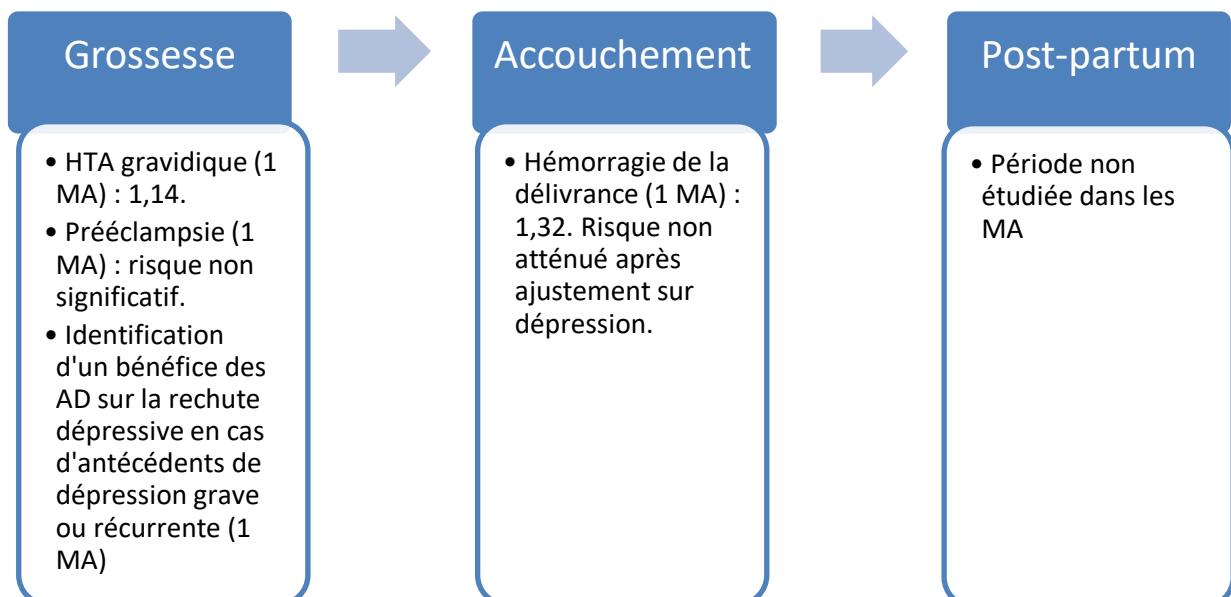


Figure 5 : Estimation des risques et des bénéfices de la prise d'AD durant la grossesse chez les femmes enceintes, à l'accouchement et au post-partum.

3. Prescription d'AD chez la femme enceinte : apport des MA dans l'évaluation de la balance bénéfice/risque

L'évaluation du rapport bénéfice/risque de la prescription d'AD chez la femme enceinte est une question médicale récurrente. L'intérêt des AD, en premier lieu des ISRS, dans le traitement de la dépression en population générale, fait consensus, avec un niveau de preuve 1, c'est-à-dire démontré par plusieurs essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, ou MA d'essais comparatifs randomisés (HAS, 2017) . L'intérêt des AD chez la femme enceinte est en revanche moins bien démontré, limité aux dépressions modérées à sévères avec un niveau de preuve 2 seulement, c'est-à-dire intermédiaire, comme les essais comparatifs randomisés de faible puissance, les études comparatives non randomisées bien menées, les études de cohorte (HAS, 2017). Dès lors, ce moindre niveau de preuve pourrait inciter les professionnels à moins prescrire d'AD chez les femmes enceintes, ou à des doses infra thérapeutiques par crainte d'effets indésirables pour le fœtus et le nouveau-né (Fischer Fumeaux et al., 2019). Quel est alors l'apport des MA dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque dans la prescription d'AD chez la femme enceinte ?

Du côté des bénéfices, une MA unique conclut à l'efficacité des AD dans la prévention des rechutes dépressives chez les femmes enceintes présentant une dépression grave ou récurrente (Bayrampour et al., , 2020), ce qui atteste d'un bénéfice franc chez les femmes enceintes les plus à risque sur le plan psychiatrique. Ce résultat conforte les recommandations françaises et internationales sur la prise en charge des dépressions anténatales, indiquant les psychothérapies en 1^{ère} intention, et réservant l'instauration des AD dans les formes sévères, et leur maintien dans les formes à haut risque de récurrence (HAS, 2017; APA, 2010; NICE, 2014). De manière inattendue, nous avons trouvé une MA suggérant un effet protecteur des AD vis-à-vis du risque ultérieur d'autisme chez l'enfant (Vega et al., 2020). Ce résultat a été mis en évidence avec des études portant sur les fratries, permettant de contrôler les FdR génétiques et environnementaux. Les études citant cet article soulignent l'importance du choix du groupe contrôle dans les études comparatives (Andrade, 2017 ; Kalin, 2020 ; Maloney et al., 2020) sans commenter pour autant ce résultat. De manière plus large et au-delà de l'évènement mesuré (autisme), ce résultat suggère aussi que le traitement efficace des dépressions anténatales peut prévenir les conséquences

développementales parfois graves observées chez les nouveau-nés, enfants et adolescents suivant une dépression anténatale non traitée (Gentile, 2017).

Du côté des risques, les MA incluses dans ce travail mettent en évidence, après contrôle des facteurs de confusion, des risques pour le fœtus, le nouveau-né, et la parturiente. Le principal risque fœtal concerne les malformations cardiaques après une exposition à la paroxétine ou à la fluoxétine au 1^{er} trimestre. Vis-à-vis de ce risque, l'HAS (2017) et le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT) n'émettent pas de restriction particulière ; toutefois, l'argumentaire scientifique de l'HAS recommande de ne pas utiliser la paroxétine en 1^{ère} intention. Les recommandations internationales suggèrent d'éviter la paroxétine et la fluoxétine, et de privilégier la sertraline ou le citalopram (voir la synthèse de Molenaar et al., 2018). Donc, le respect de ces recommandations pourrait écarter le risque tératogène de la paroxétine et la fluoxétine. Le cas échéant, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* recommande la réalisation d'une échocardiographie cardiaque chez le fœtus exposé in utero à la paroxétine. Le principal risque néonatal est le syndrome de mauvaise adaptation néonatale (*poor neonatal adaptation syndrome*) et les symptômes qui le caractérisent. La plupart des études cliniques identifie que ce syndrome est transitoire (3 jours en moyenne), peu intense, et qu'il répond facilement à des mesures symptomatiques. Ce risque justifie toutefois d'anticiper le lieu d'accouchement pour permettre une surveillance pédiatrique d'au moins 72 heures après la naissance (Koren & Nordeng, 2012).

Le second risque néonatal mis en évidence est l'HPPN. Toutefois, son pronostic dans le cadre de la prescription d'AD n'est pas spécifié. Chez la parturiente, ces MA identifient une augmentation du risque hémorragique, en particulier avec les IRSNA, ou en cas de césarienne. Aucune recommandation, française ou internationale, ne privilégie une classe d'AD pendant la grossesse, même si les ISRS sont la première classe prescrite (Bénard-Larivière et al., 2018). Au final, les résultats de ces MA vont dans le sens d'un rapport bénéfice/risque d'autant plus favorable que les recommandations françaises et internationales (APA, 2010 et NICE, 2014) sont respectées, en ce qui concerne les indications et le choix des molécules.

Plusieurs facteurs, cognitifs, émotionnels, et sociaux, autres que le discours médical, influenceraient les femmes enceintes dans le choix d'initier ou de poursuivre

un traitement AD qui leur serait proposé (Hippman & Balneaves, 2018). L'explication des bénéfices attendus, des risques possibles et des moyens de les éviter ou de les prendre en charge, pourraient favoriser l'alliance thérapeutique et la prise de décision éclairée des patientes.

5. Limites de cette méta-revue

Les limites des MA sont en lien avec l'hétérogénéité et les biais. Un biais est une erreur systématique pouvant fausser les résultats d'une étude. Il en existe 4 grandes catégories : les biais de sélection (erreur dans l'inclusion ou le recrutement des patients), les biais de classement (erreur dans le recueil des données ou dans la mesure du critère de jugement principal), les biais de confusion (erreur dans l'interprétation des résultats) et les biais de publication (études publiées étant non représentatives du risque réel).

L'hétérogénéité clinique (variations des résultats observés parmi les études incluses) peut limiter les conclusions d'une MA. Cette hétérogénéité peut concerner : la définition de l'exposition aux AD (pendant toute la grossesse ou limitée à certains trimestres), la définition de l'événement mesuré (critères parfois non consensuels du PPN, PAG, prématurité, PNAS, TSA, TDAH et HDD), les méthodologies utilisées (mélange d'études de cohorte et cas-témoins de qualité hétérogène), les critères d'inclusion et d'exclusion, la sélection des groupes témoins (femmes enceintes déprimées et non traitées, ou non déprimées et non traitées) , la durée du suivi et les ajustements sur les facteurs de confusion.

Les biais de sélection concernent en particulier le choix des AD analysés. Différentes classes d'AD ou molécules sont souvent regroupées dans les MA, ce qui ne permet pas de différencier leurs risques spécifiques. Par exemple, les concentrations sanguines de fluoxétine retrouvées au cordon ombilical sont supérieures à celles de la sertraline, suggérant une toxicité foétale plus élevée (Sit et al., 2011).

Parmi les biais de classement, l'exposition aux AD dans la plupart des études est basée sur l'existence d'une ordonnance. L'exposition in utero à l'AD pourrait ainsi être surestimée, du fait de l'indistinction entre les femmes enceintes prenant

réellement l'AD et celles étant inobservantes au traitement (Uguz, 2021). L'observance pourrait être mieux renseignée dans les études et MA pour limiter ce biais.

Les biais de confusion résultent de variables mal mesurées (tabagisme, consommation de toxiques, qualité de l'alimentation...), non mesurées (gravité de la dépression), ou encore inconnues (facteurs génétiques et environnementaux). Par exemple, très peu de MA ont réalisé un ajustement sur l'intensité et le niveau de contrôle des symptômes. Une dépression gravidique insuffisamment traitée peut exposer la femme enceinte et le fœtus aux conséquences des symptômes dépressifs résiduels et de l'AD. Une possibilité pour limiter ces biais réside dans le choix des groupes contrôle (Andrade, 2017). Par exemple, une comparaison avec la fratrie non exposée in utero aux AD permettrait de contrôler les facteurs génétiques et environnementaux, comme réalisé dans certaines MA évaluant le risque d'autisme. Un type particulier de biais de confusion est la confusion par indication, qui correspond à la possibilité que l'indication de l'AD entraîne le risque, plutôt que l'AD lui-même. Par exemple, le trouble anxieux et la dépression sont des facteurs de risque de fausses couches, prématurité, PPN, et parfois de malformations (Grote et al., 2010; Jarde et al., 2016; Staneva et al., 2015). Ces associations peuvent s'expliquer par un moindre suivi obstétrical, des apports nutritionnels insuffisants (ex : carence en folates et malformations congénitales), le tabagisme, la consommation de drogues, aggravés par l'isolement social (Pajulo et al., 2001).

Les biais de publication sont liés au fait que les études concluant à une différence significative ont davantage de chance d'être publiées. Le risque mesuré est ainsi surévalué (par exemple, le risque de MFIU).

Au-delà des limites propres des MA incluses, cette méta-revue comporte d'autres limites. Premièrement, nous n'avons identifié qu'une seule MA ciblant les bénéfices de la prescription d'AD chez la femme enceinte. Ce résultat unique témoigne du manque d'études cliniques évaluant l'efficacité des AD chez la femme enceinte. De plus, et compte-tenu des risques d'une dépression anténatale non traitée pour l'enfant en développement, de telles études évaluant les bénéfices pour la femme enceinte pourraient aussi évaluer l'effet sur la relation mère-enfant en post-partum, et sur le développement de l'enfant, comparativement aux situations de dépression anténatale non traitée. Deuxièmement, la plupart des risques identifiés dans les MA étaient

difficilement dissociables d'un effet propre de la dépression de la femme enceinte, étant donné que les RR/OR devenaient non significatifs ou atténués après contrôle du facteur dépression. Cela suggère que les études de cohorte de grande taille, évaluant de multiples facteurs dont la santé mentale de la femme enceinte, les classes d'AD, le type d'AD et le trimestre de prescription, auraient davantage d'intérêts que les MA. En ce sens, l'étude de cohorte de Nörby et al. (2016) portant sur 741 040 nouveau-nés a évalué plus finement le risque propre associé à chaque classe d'AD, cette évaluation n'étant pas, ou rarement, réalisée dans les MA identifiées.

CONCLUSION

Les méta-analyses permettent un gain de puissance statistique, par rapport aux études de cohorte ou cas-témoins. Cette méthode statistique permet, en médecine, d'améliorer l'estimation du risque de survenue d'évènements indésirables, même rares. Sur cette base, nous avons réalisé une revue de la littérature des MA évaluant les bénéfices et les risques de la prescription d'AD chez la femme enceinte. Cette méta-revue permet d'identifier 3 résultats principaux. Premièrement, les bénéfices pour la femme enceinte, de la prescription d'AD, sont évidents en cas de dépression grave ou récurrente. Un résultat unique suggère un effet protecteur vis-à-vis du risque neurodéveloppemental ultérieur. Davantage d'études sont nécessaires pour confirmer ces données. Deuxièmement, les risques identifiés concernent principalement le fœtus et le nouveau-né. Plusieurs MA ont identifié un risque malformatif cardiaque, mais qui concerne les AD dont la prescription n'est pas recommandée dans les références internationales. D'autres MA confirment la prévalence relativement importante de difficultés ou trouble de l'adaptation néonatale, qui sont la plupart du temps bénins. Troisièmement, les MA les plus récentes mettent en évidence que lorsque les facteurs de confusion sont contrôlés, en particulier la confusion par indication, les risques attribués aux AD deviennent non significatifs. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le rapport bénéfice/risque est d'autant meilleur que les recommandations portant sur les indications et le choix des molécules sont respectés.

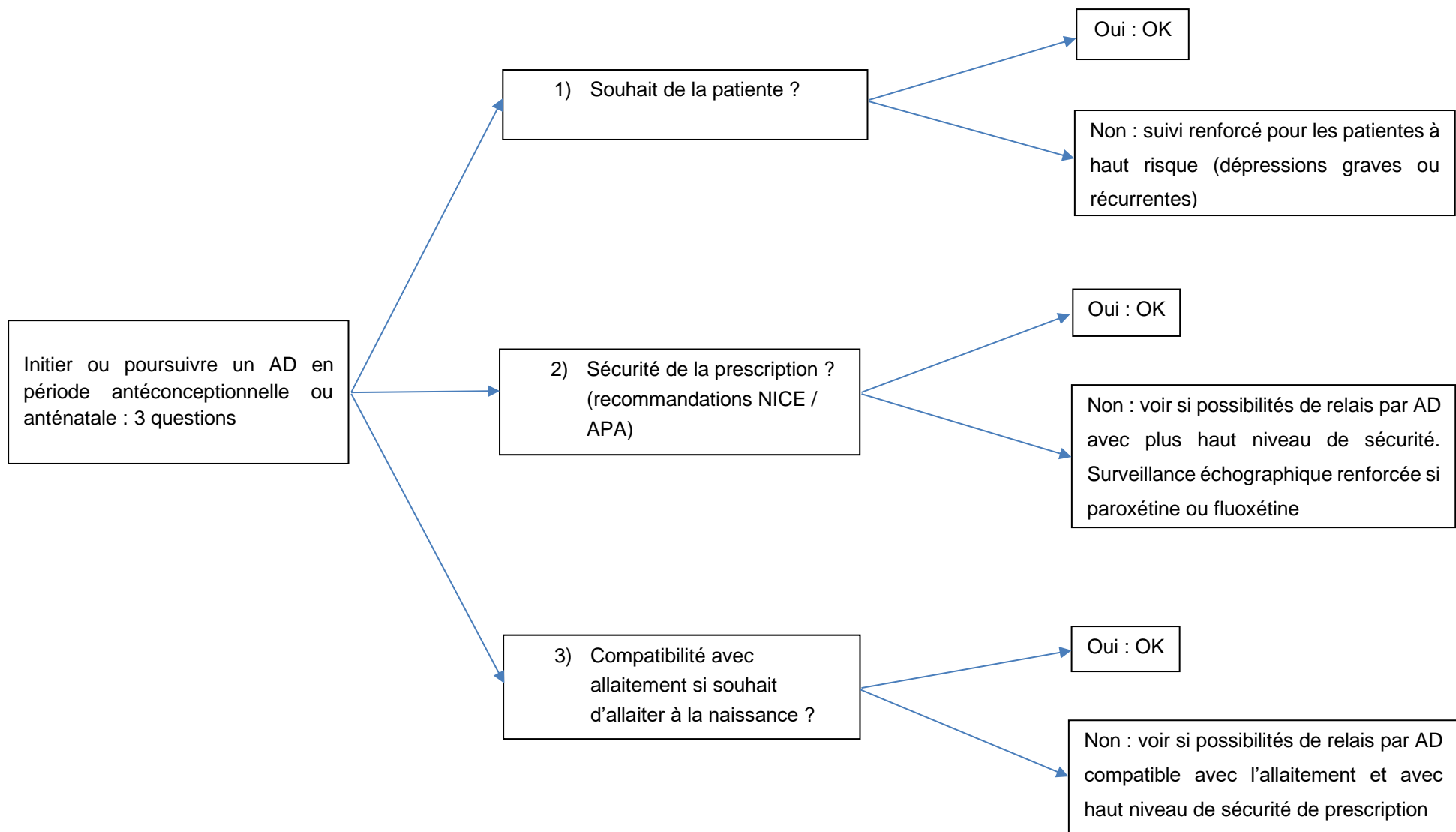


Figure 6 : Proposition d'arbre décisionnel

**II. SECONDE PARTIE : prescription
d'antidépresseurs pendant la
grossesse, caractérisation de
l'hypotonie néonatale**

Dans le cadre de cette thèse, j'ai participé à l'élaboration d'une étude pharmacologique rétrospective évaluant le risque d'hypotonie néonatale associé à l'exposition in utero aux AD. Cette étude repose sur deux bases de données de pharmacovigilance : Vigibase et la Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV). Mon rôle dans cette étude a été l'extraction des données issues des narratifs de la BNPV.

BASES DE DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE

1. Vigibase®

Il s'agit de la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette bases de données contient des « rapports individuels de sécurité » (*individual case safety reports, ICSR*), issus de 130 pays, enregistrés depuis 1967 (Lindquist, 2008). Les effets indésirables sont décrits selon la terminologie MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) et les médicaments qui leur sont associés sont classés selon la terminologie ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Les informations contenues dans chaque rapport de sécurité (ICSR) sont : le pays d'origine, les données sur le patient (sexe et âge) ; les médicaments (nom, dates de début et de fin, indication et doses) ; les effets indésirables (type d'effet, date d'apparition, délai après la prise et l'évolution) et une évaluation de l'imputabilité.

2. La Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV)

En France, lorsque qu'un professionnel de santé ou un patient constate un effet indésirable lié à un traitement, il peut le signaler auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Ce signalement est transmis localement au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ; il est également possible de contacter directement le CRPV. Ces signalements sont ensuite transmis sur le plan national à la BNPV, puis à la Vigibase. La BNPV a été créée en 1985 et centralise les signalements

émanant des 31 CRPV (Vial, 2016). Chaque signalement est évalué par des pharmacologues en utilisant la terminologie MedDRA. De plus, la relation de causalité entre le médicament et l'effet indésirable est évaluée selon la méthode française d'imputabilité (Arimone et al., 2013). Dans le cadre d'effets indésirables néonataux, la BNPV a l'avantage de contenir des informations relatives à la fois à la femme enceinte et au nouveau-né.

3. Le dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

Le dictionnaire MedDRA a été créé pour l'enregistrement, la documentation et la surveillance de la sécurité des médicaments à toutes les étapes de leur développement. Ce dictionnaire est organisé selon une hiérarchie à cinq niveaux : le niveau le plus élevé est la classification par système ou organe (SOC), viennent ensuite le groupe de termes de haut niveau (HLGT), les termes de haut niveau (HLT), les termes préférentiels (PT), puis les termes de plus bas niveau (LLT). Le niveau de hiérarchie utilisé pour cette étude de pharmacovigilance était celui des termes préférentiels. Nous avons utilisé les termes préférentiels « neonatal hypotonia » et « hypotonia ».

4. La classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique)

La classification ATC divise les médicaments en 14 groupes principaux selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent. Le groupe anatomique N correspond au « système nerveux ». Le sous-groupe N06 correspond aux « psychoanaleptiques », et comprend les : antidépresseurs (N06A), les psychostimulants (N06B), les psychoanaleptiques en association (N06C) et les médicaments anti-démence (N06D). Le sous-groupe N06A des AD regroupe lui-même : les inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines comprenant les tricycliques (N06AA), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine c'est-à-dire les ISRS (N06AB), les inhibiteurs des monoamines oxydase non sélectifs (N06AF), les inhibiteurs des monoamines oxydase sélectifs (N06AG) et les autres AD y compris les IRSNA (N06AX). Par exemple, la classification ATC de la sertraline, un des AD les plus prescrits chez la femme enceinte, est N06AB06. Nous avons donc ciblé pour cette étude de pharmacovigilance le sous-groupe N06A.

MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DANS VIGIBASE ET LA BNPV

Dans Vigibase, l'équipe de pharmacovigilance a extrait les cas d'hypotonie néonatale associés à l'exposition in utero aux AD. Les AD étaient le sous-groupe N06A de la classification ATC. L'effet indésirable hypotonie a été recherché avec les termes préférés "neonatal hypotonia" ou "Hypotonia" du MedDRA. L'association statistique entre l'exposition à l'un des AD du sous- groupe N06A et cet effet indésirable a été réalisée par le moyen d'analyse de disproportionnalité. Les analyses de disproportionnalité concernent spécifiquement l'analyse des bases de données de notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux et ont pour objectif de générer des signaux de pharmacovigilance concernant des effets indésirables médicamenteux non connus ou sous-estimés. Dans ce contexte, on entend par signal un nombre de notifications de l'effet indésirable associé au médicament étudié supérieur à celui attendu, c'est-à-dire un taux de notification « disproportionné » par rapport aux autres effets notifiés dans la base de données de pharmacovigilance (Faillie, 2018).

Le service de pharmacovigilance a recherché tous les signalements d'hypotonie néonatale dans la BNPV, associés aux médicaments sans distinction de classe. Les résultats ont été identifiés en utilisant les termes préférés du MedDRA : " neonatal hypotonia", " Congenital floppy infant " et aussi " Hypotonia ".

CONTRIBUTION A LA MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

L'analyse des 521 signalements d'hypotonie néonatale dans la BNPV a été réalisée par l'interne (LGE) et le Dr Desaunay. Cent vingt-huit signalements d'hypotonie néonatale associée à l'exposition in utero aux AD ont été retenus. Nous avons ensuite exclu les signalements d'hypotonie néonatale consécutifs à une intoxication médicamenteuse volontaire pendant la grossesse, les situations de malformations congénitales, et les hypotonies néonatales survenant pendant l'allaitement. Dans les 121 signalements restants, nous avons extrait les données

suivantes : caractéristiques de la prescription d'AD chez la femme enceinte, coprescriptions susceptibles d'induire une hypotonie néonatale, caractéristiques de l'hypotonie néonatale. Les informations extraites concernant la prescription d'AD étaient : la classe ATC, la posologie et le ratio par rapport à la posologie maximale, la chronologie de la prescription (date de début, date de fin, durée totale de prescription en jours et ratio durée totale de prescription sur durée totale de la grossesse), les coprescriptions d'AD et les switches d'un AD vers un autre. Les informations relatives aux coprescriptions de psychotropes susceptibles d'induire une hypotonie néonatale (benzodiazépines, antipsychotiques, opiacés et anesthésiques) étaient : la classe ATC, la posologie et la chronologie de la prescription en particulier jusqu'au terme ou non. La consommation d'alcool et de cannabis pendant la grossesse a été recueillie. Les informations relatives au nouveau-né et les caractéristiques de l'hypotonie néonatale étaient : le terme de naissance en semaines d'aménorrhée, taille et poids à la naissance, le sexe, le type de naissance (accouchement ou césarienne), le score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes, la durée de l'hypotonie (en jours) et la sévérité de l'hypotonie. L'ensemble de ces informations a été extrait de manière indépendante, présenté dans un tableau Excel, permettant des analyses statistiques de base.

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ETUDE

Les résultats issus de ces deux bases de données confirment l'hypothèse d'une association entre exposition in utero aux AD et risque d'hypotonie néonatale. Dans Vigibase®, 230 rapports d'hypotonie néonatale impliquaient au moins un AD. Après ajustement sur le terme de la naissance, le sexe, et l'exposition concomitante à des médicaments connus pour provoquer une hypotonie néonatale, les analyses de disproportionnalité ont identifié des associations significatives avec la clomipramine (ORa= 2,35; IC95% 1,51-3,65), la venlafaxine (ORa= 2,07; IC95% 1,39-3,1) et l'imipramine (ORa= 4,4 ; IC95% 1,03-18,7). Les associations avec le citalopram, la sertraline et la paroxétine n'étaient plus significatives après ajustement. Parmi les 121 rapports du BNPV, la clomipramine, l'amitriptyline et la venlafaxine figuraient également parmi les AD les plus fréquemment cités, avec la paroxétine. Ces rapports

issus de la BNPV impliquaient une exposition in utero aux AD prolongée ($242,1 \pm 63,6$ jours, soit 91,9% de la durée totale de la grossesse), principalement depuis la conception ou le premier trimestre de la grossesse (88,2%).

DISCUSSION

À notre connaissance, cette étude présente la description la plus complète de l'hypotonie néonatale suivant une exposition in utero aux AD. En effet, l'hypotonie néonatale semble être un effet indésirable jusqu'à présent peu décrit, avec seulement deux articles identifiés dans la littérature (Bellissima et al., 2020; Misri & Sivertz, 1991). Cette hypotonie néonatale diffère en plusieurs points du syndrome de mauvaise adaptation néonatale (poor neonatal adaptation syndrome, PNAS) classiquement associé aux AD. Premièrement, le PNAS est plus lié aux ISRS qu'aux IRSNA, et peut être limité à une exposition en fin de grossesse (Kieviet et al., 2015), alors que nos résultats montrent un schéma opposé, avec une association plus forte pour les ATC et la venlafaxine qu'aux ISRS, et avec une exposition prolongée voire dans certains cas un arrêt plusieurs semaines avant la naissance. Deuxièmement, le PNAS est un syndrome fréquent (entre 50 et 75 % des cas, Corti et al., 2019; Galbally et al., 2017), et mineur, géré par des soins de confort, associé à des scores d'Apgar préservés (Galbally et al., 2017 ; Yang et al., 2017), ou légèrement diminués (Corti et al., 2019), à une hyperexcitabilité évocatrice d'un syndrome de sevrage (Koren et al., 2009), et limité aux 3 premiers jours (Galbally et al., 2017). Les cas d'hypotonies néonatales identifiés dans la BNPV étaient au contraire sévères pour la plupart, incluaient des scores d'Apgar diminués, et une hypotonie durant en moyenne 1 semaine.

Plusieurs processus physiopathologiques peuvent être impliqués. Premièrement, les ATC ont des effets anticholinergiques (Marzoughi et al., 2020; Michl et al., 2014), par antagonisme non compétitif des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (Arias et al., 2006) et traversent fortement la barrière placentaire (Ewing et al., 2015; Schoretsanitis et al., 2021). De plus, les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine sont présents dans le système nerveux central et périphérique humain dès le premier trimestre de la grossesse, avec une densité qui augmente

progressivement jusqu'au milieu de la grossesse, puis diminue au troisième trimestre et après la naissance (Hesselmans et al., 1993, et Mao et al., 2007). Etant donné le rôle de la transmission cholinergique dans l'établissement du tonus musculaire (Jensen et al., 2005), on peut émettre l'hypothèse que l'exposition in utero ou à partir du premier trimestre de la grossesse aux ATC peut, lorsqu'elle est maintenue au cours des trimestres suivants, produire une régulation positive et durable des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, induite par les antagonistes, entraînant une hypotonie musculaire après l'interruption par insuffisance cholinergique.

Cette étude comporte quelques limites. En particulier, la sous-déclaration est la limite la plus importante des analyses dans Vigibase®, mais qui théoriquement ne change pas l'interprétation des résultats (Montastruc et al., 2011). De plus, les deux bases de données n'étaient pas ou peu informatives sur les autres ATC et IRSNA. Un biais de confusion est aussi possible, puisque 78,5 % des AD étaient prescrits en association avec un autre psychotrope dans la BNPV, et plusieurs nouveau-nés étaient prématurés ; l'exposition à d'autres psychotropes que les AD et la prématurité sont des FdR reconnus d'hypotonie néonatale (Huybrechts et al., 2014).

CONCLUSION

Cette étude permet une meilleure caractérisation de l'hypotonie néonatale, qui est un trouble relativement fréquent, mais dont l'identification de la cause peut être difficile. Le risque d'hypotonie néonatale suivant l'exposition in utero aux AD semble toutefois rare, et concernerait davantage les ATC (clomipramine et imipramine) et IRSNA (venlafaxine), lorsque prescrits sur une longue durée pendant la grossesse.

III. BIBLIOGRAPHIE

- Addis, A., & Koren, G. (2000). Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: A meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychological Medicine*, 30(1), 89–94. <https://doi.org/10.1017/S0033291799001270>
- Adriana Patricia Muñoz Zapata, L. C. C. (2011). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. *Phys. Rev. E*, 1(version), 24. http://ridum.umanizales.edu.co:8080/jspui/bitstream/6789/377/4/Muñoz_Zapata_Adriana_Patricia_Artículo_2011.pdf
- Amy Yang, MSa, Jody D. Ciolino, PhDa, Emily Pinheiro, BAb, L. J. R.-T., PhD, Mph., & , Dorothy K. Y. Sit, MDd, Katherine L. Wisner, M. (2017). Neonatal Discontinuation Syndrome in Serotonergic Antidepressant–Exposed Neonates. *J Clin Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11044>
- Andalib, S., Emamhadi, M. R., Yousefzadeh-Chabok, S., Shakouri, S. K., Høilund-Carsen, P. F., Vafae, M. S., & Michel, T. M. (2017). Maternal SSRI exposure increases the risk of autistic offspring: A meta-analysis and systematic review. *European Psychiatry*, 45, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.06.001>
- Andersson, L., Sundström-Poromaa, I., Wulff, M., Åström, M., & Bixo, M. (2004). Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstetrics and Gynecology*, 104(3), 467–476. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000135277.04565.e9>
- Andrade, C. (2013). Antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and duration of gestation. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(7), 633–635. <https://doi.org/10.4088/JCP.13f08617>
- Andrade, C. (2017a). Antidepressant exposure during pregnancy and risk of autism in the offspring, 1: Meta-review of meta-analyses. *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(8), e1047–e1051. <https://doi.org/10.4088/JCP.17f11903>
- Andrade, C. (2017b). Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 2: Do the New Studies Add Anything New? *J Clin Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.17f11916>
- Andrade, C. (2017c). Offspring Outcomes in Studies of Antidepressant-Treated Pregnancies Depend on the Choice of Control Group. *The Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.17f11509>
- APA. (2010). *Practice guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder*.
- Arias, H. R., Bhumireddy, P., & Bouzat, C. (2006). Molecular mechanisms and binding site locations for noncompetitive antagonists of nicotinic acetylcholine receptors. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 38(8), 1254–1276. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.01.006>
- Arimone, Y., Bidault, I., Dutertre, J. P., Gérardin, M., Guy, C., Haramburu, F., Hillaire-Buys, D., Meglio, C., Penfornis, C., Théophile, H., & Valnet-Rabier, M. B. (2013). Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions. *Thérapie*, 68(2), 69–76. <https://doi.org/10.2515/therapie/2013016>
- Ayano, G., Betts, K., Tait, R., Dachew, B. A., & Alati, R. (2021). Maternal depressive and anxiety

- symptoms and the risk of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring aged 17: Findings from the Raine Study. *Journal of Affective Disorders*, 284(January), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.02.024>
- Babu, G. R., Murthy, G. V. S., Reddy, Y., Deepa, R., Yamuna, A., Prafulla, S., Rathnaiah, M., & Kinra, S. (2018). Small for gestational age babies and depressive symptoms of mothers during pregnancy: Results from a birth cohort in India. *Wellcome Open Research*, 3, 76. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14618.1>
- Bar-Oz, B., Einarson, T., Einarson, A., Boskovic, R., O'Brien, L., Malm, H., Bérard, A., & Koren, G. (2007). Paroxetine and congenital malformations: Meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clinical Therapeutics*, 29(5), 918–926. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.05.003>
- Bellissima, V., Visser, G. H. A., Ververs, T., Pluchinotta, F., Varrica, A., Baryshnikova, E., Gabriella Tina, L., Nigro, F., Gavilanes, D., Godos, J., & Gazzolo, D. (2020). Antenatal maternal antidepressants treatment affects S100B levels in maternal-fetal biological fluids in a dose dependent manner. *Clinica Chimica Acta*, 501, 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.027>
- Bellissima, V., Visser, G., Ververs, T., Bel, F., Termote, J., Heide, M., & Gazzolo, D. (2015). Antenatal Maternal Antidepressants Drugs Affect S100B Concentrations in Fetal-Maternal Biological Fluids. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 14(1), 49–54. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150116114033>
- Bénard-Larivière, A., Pambrun, E., Sutter-Dallay, A. L., Gautier, S., Hurault-Delarue, C., Damase-Michel, C., Lacroix, I., Bégaud, B., & Pariente, A. (2018). Patterns of antidepressant use during pregnancy: a nationwide population-based cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(8), 1764–1775. <https://doi.org/10.1111/bcp.13608>
- Bérard, A., Sheehy, O., Zhao, J. P., Chambers, C., Roth, M., Bozzo, P., Johnson, D., Kao, K., Lavigne, S., Wolfe, L., Quinn, D., & Dieter, K. (2019). Impact of antidepressant use, discontinuation, and dosage modification on maternal depression during pregnancy. *European Neuropsychopharmacology*, 29(7), 803–812. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.007>
- Bérard, Anick, Iessa, N., Chaabane, S., Muanda, F. T., Boukhris, T., & Zhao, J. P. (2016). The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(4), 589–604. <https://doi.org/10.1111/bcp.12849>
- Biffi, A., Cantarutti, A., Rea, F., Locatelli, A., Zanini, R., & Corrao, G. (2020). Use of antidepressants during pregnancy and neonatal outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Journal of Psychiatric Research*, 124(September 2019), 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.02.023>
- Bizu Gelaye, PhD, Marta Rondon, MD, Prof Ricardo Araya, PhD, and Prof Michelle A. Williams, S. (2016). Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30284-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30284-X).Epidemiology
- Black, R. E. (2015). Global Prevalence of Small for Gestational Age Births. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*, 81, 1–7. <https://doi.org/10.1159/000365790>
- Bonari, L., Koren, G., Einarson, T. R., Jasper, J. D., Taddio, A., & Einarson, A. (2005). Use of antidepressants by pregnant women: Evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based

- counseling and determinants of decision making. *Archives of Women's Mental Health*, 8(4), 214–220. <https://doi.org/10.1007/s00737-005-0094-8>
- Boucher, N., Koren, G., & Beaulac-Baillargeon, L. (2009). Maternal use of venlafaxine near term: Correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Therapeutic Drug Monitoring*, 31(3), 404–409. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181a58fb4>
- Bydlowski, M. (2001). Le regard intérieur de la femme enceinte, transparence psychique et représentation de l'objet interne. *Devenir*, 13, 41–52.
- Cabailot, A., Bourset, A., Mulliez, A., Delorme, J., Orri, M., Vicard-Olagne, M., Zenut, M. C., Tournier, M., Gallot, D., Authier, N., Chenaf, C., & Laporte, C. (2021). Trajectories of antidepressant drugs during pregnancy: A cohort study from a community-based sample. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(3), 965–987. <https://doi.org/10.1111/bcp.14449>
- Caparros-Gonzalez, R. A., Torre-Luque, A. de la, Romero-Gonzalez, B., Quesada-Soto, J. M., Alderdice, F., & Peralta-Ramírez, M. I. (2021). Stress During Pregnancy and the Development of Diseases in the offspring: A Systematic-Review and Meta-Analysis. *Midwifery*, 97(January), 102939. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2021.102939>
- Castrogiovanni, P., Musumeci, G., Trovato, F. M., Avola, R., Magro, G., & Imbesi, R. (2014). Effects of high-tryptophan diet on pre- and postnatal development in rats: A morphological study. *European Journal of Nutrition*, 53(1), 297–308. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0528-4>
- Chan, J. C., Nugent, B. M., & Bale, T. L. (2019). *Prenatal advisory. Offspring Neurodevelopment*. 83(10), 886–894. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.10.005>.Parental
- Chang, Q., Ma, X. Y., Xu, X. R., Su, H., Wu, Q. J., & Zhao, Y. H. (2020). Antidepressant use in depressed women during pregnancy and the risk of preterm birth: A systematic review and meta-analysis of 23 cohort studies. *Frontiers in Pharmacology*, 11(May), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00659>
- Charlton, R. A., Jordan, S., Pierini, A., Garne, E., Neville, A. J., Hansen, A. V., Gini, R., Thayer, D., Tingay, K., Puccini, A., Bos, H. J., Nybo Andersen, A. M., Sinclair, M., Dolk, H., & De Jong-Van Den Berg, L. T. W. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: A population-based study in six European regions. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 122(7), 1010–1020. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13143>
- Chrétien, B., Dolladille, C., Hamel-Sénécal, L., Sassier, M., Faillie, J. L., Miremont-Salamé, G., Lelong-Boulouard, V., Le Boisselier, R., Fedrizzi, S., Alexandre, J., & Humbert, X. (2019). Comparative study of hypoglycaemia induced by opioids. Is it a class effect? *Expert Opinion on Drug Safety*, 18(10), 987–992. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1646246>
- Chun-Fai-Chan, B., Koren, G., Fayez, I., Kalra, S., Voyer-Lavigne, S., Boshier, A., Shakir, S., & Einarson, A. (2005). Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: A prospective comparative study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(3), 932–936. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.09.027>
- Colvin, L., Slack-Smith, L., Stanley, F. J., & Bower, C. (2011). Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 91(3), 142–152. <https://doi.org/10.1002/bdra.20773>

- Convertino, I., Sansone, A. C., Marino, A., Galiulo, M. T., Mantarro, S., Antonioli, L., Fornai, M., Blandizzi, C., & Tuccori, M. (2016). Neonatal Adaptation Issues After Maternal Exposure to Prescription Drugs: Withdrawal Syndromes and Residual Pharmacological Effects. *Drug Safety*, *39*(10), 903–924. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0435-8>
- Corti, S., Pileri, P., Mazzocco, M. I., Mandò, C., Moscatiello, A. F., Cattaneo, D., Cheli, S., Baldelli, S., Pogliani, L., Clementi, E., & Cetin, I. (2019). Neonatal outcomes in maternal depression in relation to intrauterine drug exposure. *Frontiers in Pediatrics*, *7*(July), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00309>
- CYNTHIA L. BATTLE, PhD, AMY L. SALISBURY, PhD, CASEY A. SCHOFIELD, PhD, and S. O.-H. (2014). Perinatal Antidepressant Use: Understanding Women's Preferences and Concerns. *J Psychiatr Pract*. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000438183.74359.46>. Perinatal
- Dadi, A. F., Miller, E. R., & Mwanri, L. (2020). Antenatal depression and its association with adverse birth outcomes in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *15*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227323>
- De Vries, C. E., Gadzhanova, S., Sykes, M. J., Ward, M., & Roughead, E. E. (2020). A systematic review and meta-analysis considering the SSRI, SNRI and TCA classes of antidepressants and the risk for congenital heart defects. <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027532>
- Dorothy Sit, M.D., James M. Perel, Ph.D., Stephen R. Wisniewski, Ph.D., Joseph C. Helsel, B.S., James F. Luther, M.A., and Katherine L. Wisner, M.D., M. S. (2011). Mother-Infant Antidepressant Levels, Maternal Depression and Perinatal Events. *NIH*. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06461.Mother-Infant>
- Ebeid, E., Nassif, N., & Sinha, P. (2010). Prenatal depression leading to postpartum psychosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *30*(5), 435–438. <https://doi.org/10.3109/01443611003802321>
- Einarson, A., Selby, P., & Koren, G. (2001). Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: Fear of teratogenic risk and impact of counselling. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *26*(1), 44–48.
- Einarson, Adrienne. (2008). Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy (*American Journal of Psychiatry* (2008) 165, (749-752)). *American Journal of Psychiatry*, *165*(9), 1208. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.165.9.1208>
- Einarson, Adrienne, Bonari, L., Voyer-Lavigne, S., Addis, A., Matsui, D., Johnson, Y., & Koren, G. (2003). A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Canadian Journal of Psychiatry*, *48*(2), 106–110. <https://doi.org/10.1177/070674370304800207>
- Einarson, Adrienne, & Koren, G. (2010). First trimester exposure to paroxetine and prevalence of cardiac defects: Meta-analysis of the literature: Unfortunately incomplete. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, *88*(7), 588. <https://doi.org/10.1002/bdra.20688>
- Einarson, T. R., & Einarson, A. (2005). Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: A meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *14*(12), 823–827. <https://doi.org/10.1002/pds.1084>
- Einarson, T. R., Kennedy, D., & Einarson, A. (2012). Do findings differ across research design? The case of antidepressant use in pregnancy and malformations. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal de La Thérapeutique Des Populations et de La*

Pharmacologie Clinique, 19(2), 334–348.

- Eke, A. C., Saccone, G., & Berghella, V. (2016). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 123(12), 1900–1907. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14144>
- Evans, L. M., & Monk, C. (2015). *Pregnant women's cortisol is elevated with anxiety and depression*. 11(3), 239–248. <https://doi.org/10.1007/s00737-008-0019-4>. Pregnant
- Ewing, G., Tatarchuk, Y., Appleby, D., Schwartz, N., & Kim, D. (2015a). Placental Transfer of Antidepressant Medications: Implications for Postnatal Adaptation Syndrome. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(4), 359–370. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0233-3>
- Ewing, G., Tatarchuk, Y., Appleby, D., Schwartz, N., & Kim, D. (2015b). Placental transfer of antidepressant medications: implications for postnatal adaptation syndrome. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(4), 359–370. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0233-3>
- Faillie, J. L. (2018). Case–non case studies: Principles, methods, bias and interpretation. *Therapie*, 73(3), 247–255. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.08.006>
- Faisal-Cury, A., Rodrigues, D. M. O., & Matijasevich, A. (2021). Are pregnant women at higher risk of depression underdiagnosis? *Journal of Affective Disorders*, 283(December 2020), 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.057>
- Fischer Fumeaux, C. J., Morisod Harari, M., Weisskopf, E., Eap, C. B., Epiney, M., Vial, Y., Csajka, C., Bickel Graz, M., & Panchaud, A. (2019). Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence—an update. *Expert Opinion on Drug Safety*, 18(10), 949–963. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1658740>
- Freitas, G. V. S., Cais, C. F. S., Stefanello, S., & Botega, N. J. (2008). Psychosocial conditions and suicidal behavior in pregnant teenagers: A case-control study in Brazil. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 17(6), 336–342. <https://doi.org/10.1007/s00787-007-0668-2>
- Galbally, M., Spigset, O., Johnson, A. R., Kohan, R., Lappas, M., & Lewis, A. J. (2017). Neonatal adaptation following intrauterine antidepressant exposure: Assessment, drug assay levels, and infant development outcomes. *Pediatric Research*, 82(5), 806–813. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.156>
- Gao, S. Y., Wu, Q. J., Sun, C., Zhang, T. N., Shen, Z. Q., Liu, C. X., Gong, T. T., Xu, X., Ji, C., Huang, D. H., Chang, Q., & Zhao, Y. H. (2018). Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: A systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Medicine*, 16(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1193-5>
- Gao, S. Y., Wu, Q. J., Zhang, T. N., Shen, Z. Q., Liu, C. X., Xu, X., Ji, C., & Zhao, Y. H. (2017). Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(10), 2134–2147. <https://doi.org/10.1111/bcp.13321>
- Gentile, S. (2017). Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*, 342, 154–166. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.001>
- Gentile, Salvatore. (2010). On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late

- pregnancy exposure to antidepressants: The prenatal antidepressant exposure syndrome. *CNS Spectrums*, 15(3), 167–185. <https://doi.org/10.1017/S1092852900027449>
- Gentile, Salvatore. (2015). Early pregnancy exposure to selective serotonin reuptake inhibitors, risks of major structural malformations, and hypothesized teratogenic mechanisms. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 11(10), 1585–1597. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1063614>
- Ghimire, U., Papabathini, S. S., Kawuki, J., Obore, N., & Musa, T. H. (2021). Depression during pregnancy and the risk of low birth weight, preterm birth and intrauterine growth restriction- an updated meta-analysis. *Early Human Development*, 152(10), 1012–1024. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105243>
- Gibson-Smith, D., Bot, M., Milaneschi, Y., Twisk, J. W., Visser, M., Brouwer, I. a., & Penninx, B. W. J. H. (2015). Maternal Anxiety During Pregnancy and the Association With Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 77(September), 22–27.
- Goldstein, D. J., Corbin, L. A., & Sundell, K. L. (1997). Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstetrics and Gynecology*, 89(5), 713–718. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00070-7)
- Gomella, T. L., Eyal, F. G., & Bany-Mohammed, F. (2020). *Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, 8th edition* (McGraw-Hill Education (ed.); 8th editio).
- Goyvaerts, L., Schraenen, A., & Schuit, F. (2016). Serotonin competence of mouse beta cells during pregnancy. *Diabetologia*, 59(7), 1356–1363. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3951-2>
- Grigoriadis, S., Graves, L., Peer, M., Mamisashvili, L., Ruthirakuhan, M., Chan, P., Hennawy, M., Parikh, S., Vigod, S. N., Dennis, C. L., Steiner, M., Brown, C., Cheung, A., Dawson, H., Rector, N., Guenette, M., & Richter, M. (2020). Pregnancy and Delivery Outcomes Following Benzodiazepine Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 65(12), 821–834. <https://doi.org/10.1177/0706743720904860>
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Eady, A., Tomlinson, G., Dennis, C. L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., Cheung, A., & Ross, L. E. (2013). The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07967>
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Roerecke, M., Rehm, J., Dennis, C. L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., Cheung, A., & Ross, L. E. (2013). Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: Is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07966>
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Tomlinson, G., Dennis, C. L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., Cheung, A., & Ross, L. E. (2014). Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, 348(January), 1–11. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6932>
- Grote, N. K., Bridge, J. A., Gavin, A. R., Melville, J. L., Iyengar, S., & Katon, W. J. (2010). A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Archives of General Psychiatry*, 67(10), 1012–1024.

<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.111>

- Grove, K., Lewis, A. J., & Galbally, M. (2018). Prenatal antidepressant exposure and child motor development: A meta-analysis. *Pediatrics*, *142*(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0356>
- Guan, H. B., Wei, Y., Wang, L. L., Qiao, C., & Liu, C. X. (2018). Prenatal Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Associated Risk for Gestational Hypertension and Preeclampsia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of Women's Health*, *27*(6), 791–800. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6642>
- Hagberg, K. W., Robijn, A. L., & Jick, S. (2018). Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. *Clinical Epidemiology*, *10*, 1599–1612. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S180618>
- Hamideh Bayrampour, MSc, PhD; Arunima Kapoor, MSc, PhD; Mary Bunka, B. and D. R. (2020). *The Risk of Relapse of Depression During Pregnancy After Discontinuation of Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis*.
- HAS. (2004). Conférence de consensus Grossesse et tabac Lille (Grand Palais) TEXTE DES RECOMMANDATIONS. *Texte - Revue de Critique et de Theorie Litteraire*.
- HAS. (2005). Préparation à la naissance et à la parentalité. *Fiche de Synthèse, Recommendations Professionnelles*.
- HAS (Haute autorité de Santé). (2017). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : Prise en charge en soins de premier recours - Prise en charge thérapeutique et suivi. *HAS, Service Des Bonnes Pratiques Professionnelles*, *li*, 1–375. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/note_cadrage_episode_depressif_premier_recours_-version_validee_par_le_college_-_mai_2014.pdf
- Haute Autorité de Santé. (2007). *Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours*.
- Hemels, M. E. H., Einarson, A., Koren, G., Lanctôt, K. L., & Einarson, T. R. (2005). Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: A meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, *39*(5), 803–809. <https://doi.org/10.1345/aph.1E547>
- Hippman, C., & Balneaves, L. G. (2018). Women's decision making about antidepressant use during pregnancy: A narrative review. *Depression and Anxiety*, *35*(12), 1158–1167. <https://doi.org/10.1002/da.22821>
- Hoekzema, E., Barba-Müller, E., Pozzobon, C., Picado, M., Lucco, F., García-García, D., Soliva, J. C., Tobeña, A., Desco, M., Crone, E. A., Ballesteros, A., Carmona, S., & Vilarroya, O. (2017). Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. *Nature Neuroscience*, *20*(2), 287–296. <https://doi.org/10.1038/nn.4458>
- Hoertel, N., López, S., Peyre, H., Wall, M. M., González-Pinto, A., Limosin, F., & Blanco, C. (2015). Are symptom features of depression during pregnancy, the postpartum period and outside the peripartum period distinct? Results from a nationally representative sample using item response theory (IRT). *Depression and Anxiety*, *32*(2), 129–140. <https://doi.org/10.1002/da.22334>
- Hoirisch-Clapauch, S., Brenner, B., & Nardi, A. E. (2015). Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with mental disorders. *Thrombosis Research*, *135*(S1), S60–S63.

[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(15\)50446-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(15)50446-5)

- Howard, L. M., Kirkwood, G., & Latinovic, R. (2007). Sudden infant death syndrome and maternal depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(8), 1279–1283. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0816>
- Hsiang Huang , Shane Coleman , Jeffrey A Bridge , Kimberly Yonkers, W. K. (2014). A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *General Hospital Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.08.002.A>
- Humbert, X., Fedrizzi, S., Chrétien, B., Sassier, M., Bagheri, H., Combret, S., Drici, M., Le Bas, F., Puddu, P. E., & Alexandre, J. (2019). Hypertension induced by serotonin reuptake inhibitors: analysis of two pharmacovigilance databases. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, *33*(3), 296–302. <https://doi.org/10.1111/fcp.12440>
- Hurault-Delarue, C., Lacroix, I., Bénard-Larivière, A., Montastruc, J. L., Pariente, A., & Damase-Michel, C. (2019). Antidepressants during pregnancy: a French drug utilisation study in EFEMERIS cohort. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *269*(7), 841–849. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0906-2>
- Huybrechts, K. F., Sanghani, R. S., Avorn, J., & Urato, A. C. (2014). Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *9*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092778>
- Jarde, A., Morais, M., Kingston, D., Giallo, R., MacQueen, G. M., Giglia, L., Beyene, J., Wang, Y., & McDonald, S. D. (2016). Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *73*(8), 826–837. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0934>
- Jensen, A. A., Frølund, B., Liljefors, T., & Krosggaard-Larsen, P. (2005). Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: Structural revelations, target identifications, and therapeutic inspirations. *Journal of Medicinal Chemistry*, *48*(15), 4705–4745. <https://doi.org/10.1021/jm040219e>
- Jiang, H.-Y. (2015). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *13*(1), 42-50.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.021>
- Jiang, H. Y., Peng, C. T., Zhang, X., & Ruan, B. (2018). Antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the children: a meta-analysis of cohort studies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *125*(9), 1077–1084. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15059>
- Jiang, H. yin, Xu, L. lian, Li, Y. cuan, Deng, M., Peng, C. ting, & Ruan, B. (2016). Antidepressant use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, *83*, 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.001>
- Kalin, N. H. (2020). New findings related to cognition, intellectual disability, dementia, and autism. *American Journal of Psychiatry*, *177*(6), 473–475. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20040405>
- Kaplan, Yusuf C., Keskin-Arslan, E., Acar, S., & Sozmen, K. (2016). Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*, *66*, 31–43. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.09.013>

- Kaplan, Yusuf Cem, Keskin-Arslan, E., Acar, S., & Sozmen, K. (2017). Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(12), 2798–2806. <https://doi.org/10.1111/bcp.13382>
- Kent L. Thornburga, B., & Samantha Louey. (2013). Uteroplacental Circulation and Fetal Vascular Function and Development. *Curr Vasc Pharmacol*, 11(5), 748–757. <https://doi.org/10.2174/1570161111311050012>
- Kessler, R., Adler, L., ... R. B.-A. J. of, & 2006, U. (2006). The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am Psychiatric Assoc*, 14, 716–723. <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
- Kieviet, N., Hoppenbrouwers, C., Dolman, K. M., Berkhof, J., Wennink, H., & Honig, A. (2015). Risk factors for poor neonatal adaptation after exposure to antidepressants in utero. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 104(4), 384–391. <https://doi.org/10.1111/apa.12921>
- Kim, S., & Strathearn, L. (2016). Oxytocin and Maternal Brain Plasticity. *New Directions for Child and Adolescent Development*. <https://doi.org/10.1002/cad.20170>
- Kitsantas, P., Aljoudi, S. M., Adams, A. R., & Booth, E. J. (2020). Prevalence and correlates of suicidal behaviors during pregnancy: evidence from the National Survey on Drug Use and Health. *Archives of Women's Mental Health*. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01089-x>
- Kjaersgaard, M. I. S., Parner, E. T., Vestergaard, M., Sørensen, M. J., Olsen, J., Christensen, J., Bech, B. H., & Pedersen, L. H. (2013). Prenatal Antidepressant Exposure and Risk of Spontaneous Abortion - A Population-Based Study. *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072095>
- Klieger-Grossmann, C., Weitzner, B., Panchaud, A., Pistelli, A., Einarson, T., Koren, G., & Einarson, A. (2012). Pregnancy outcomes following use of escitalopram: A prospective comparative cohort study. *Journal of Clinical Pharmacology*, 52(5), 766–770. <https://doi.org/10.1177/0091270011405524>
- Ko, T. J., Tsai, L. Y., Chu, L. C., Yeh, S. J., Leung, C., Chen, C. Y., Chou, H. C., Tsao, P. N., Chen, P. C., & Hsieh, W. S. (2014). Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: A birth cohort study. *Pediatrics and Neonatology*, 55(1), 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.05.005>
- Kobayashi, T., Matsuyama, T., Takeuchi, M., & Ito, S. (2016). Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*, 65, 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.016>
- Koren, G., Bologna, M., Long, D., Feldman, Y., & Shear, N. H. (1989). Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 160(5 PART 1), 1190–1194. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90186-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90186-5)
- Koren, G., Finkelstein, Y., Matsui, D., & Berkovich, M. (2009). Diagnosis and Management of Poor Neonatal Adaptation Syndrome in Newborns Exposed In Utero to Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 31(4), 348–350. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34157-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34157-3)
- Koren, G., & Nordeng, H. (2012). Antidepressant use during pregnancy: The benefit-risk ratio. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(3), 157–163.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.02.009>

- Kulin, N. A., Pastuszak, A., Sage, S. R., Schick-Boschetto, B., Spivey, G., Feldkamp, M., Ormond, K., Matsui, D., Stein-Schechman, A. K., Cook, L., Brochu, J., Rieder, M., & Koren, G. (1998). Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors; A prospective controlled multicenter study. *Journal of the American Medical Association*, *279*(8), 609–610. <https://doi.org/10.1001/jama.279.8.609>
- L.F.G.M. HESSELMANS, F.G.I. JENNEKENS, C.J.M. VAN DEN OORD, H. V., & VINCENT, A. A. (1993). Development of Innervation of Skeletal Muscle Fibers in Man: Relation to Acetylcholine Receptors. *THE ANATOMICAL RECORD*, 553–562.
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *The Lancet*, *383*(9920), 896–910. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
- Lecendreux, M., Konofal, E., & Faraone, S. V. (2011). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *Journal of Attention Disorders*, *15*(6), 516–524. <https://doi.org/10.1177/1087054710372491>
- Lee, L. J., & Lee, L. J. H. (2012). Neonatal fluoxetine exposure alters motor performances of adolescent rats. *Developmental Neurobiology*, *72*(8), 1122–1132. <https://doi.org/10.1002/dneu.20942>
- Lee S Cohen , Lori L Altshuler, Bernard L Harlow, Ruta Nonacs, D Jeffrey Newport, Adele C Viguera, Rita Suri, Vivien K Burt, Victoria Hendrick, Alison M Reminick, Ada Loughhead, Allison F Vitonis, Z. N. S. (2006). Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jama.295.5.499>
- Lesch, K. P., & Waider, J. (2012). Serotonin in the Modulation of Neural Plasticity and Networks: Implications for Neurodevelopmental Disorders. *Neuron*, *76*(1), 175–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.013>
- Lindquist, M. (2008). VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic facts. *Drug Information Journal*, *42*(5), 409–419. <https://doi.org/10.1177/009286150804200501>
- Lugo-Candelas, C., Cha, J., Hong, S., Bastidas, V., Weissman, M., Fifer, W. P., Myers, M., Talati, A., Bansal, R., Peterson, B. S., Monk, C., Gingrich, J. A., & Posner, J. (2018). Associations between brain structure and connectivity in infants and exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. *JAMA Pediatrics*, *172*(6), 525–533. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5227>
- Maison, P. (2010). La méta-analyse sur données résumées. *Revue En Recherche Soins Infirmiers*.
- Maloney, S. E., Rogers, C. E., & Constantino, J. N. (2020). Antidepressants, pregnancy, and autism: Setting the record(s) straight. *American Journal of Psychiatry*, *177*(6), 479–481. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20040418>
- Man, K. K. C., Chan, E. W., Ip, P., Coghill, D., Simonoff, E., Chan, P. K. L., Lau, W. C. Y., Schuemie, M. J., Sturkenboom, M. C. J. M., & Wong, I. C. K. (2018). Prenatal antidepressant exposure and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *86*(December 2017), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.007>
- Mao, C., Lv, J., Li, H., Chen, Y., Wu, J., & Xu, Z. (2007). Development of fetal nicotine and muscarinic receptors in utero. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *40*(5), 735–741.

<https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000094>

- Marinescu, I. P., Foarfă, M. C., Pîrlog, M. C., & Turculeanu, A. (2014). Prenatal depression and stress - Risk factors for placental pathology and spontaneous abortion. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, *55*, 1155–1160.
- Marzoughi, S., Banerjee, A., Jutzeler, C. R., Prado, M. A. M., Rosner, J., Cragg, J. J., & Cashman, N. (2020). Tardive neurotoxicity of anticholinergic drugs: A review. *Journal of Neurochemistry*. <https://doi.org/10.1111/jnc.15244>
- Masarwa, R., Bar-Oz, B., Gorelik, E., Reif, S., Perlman, A., & Matok, I. (2019). Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *220*(1), 57.e1-57.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.030>
- Mcallister-Williams, R. H., Baldwin, D. S., Cantwell, R., Easter, A., Gilvarry, E., Glover, V., Green, L., Gregoire, A., Howard, L. M., Jones, I., Khalifeh, H., Lingford-Hughes, A., McDonald, E., Micali, N., Pariente, C. M., Peters, L., Roberts, A., Smith, N. C., Taylor, D., ... Young, A. H. (2017). British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *Journal of Psychopharmacology*, *31*(5), 519–552. <https://doi.org/10.1177/0269881117699361>
- McDonagh, M. S., Matthews, A., Phillipi, C., Romm, J., Peterson, K., Thakurta, S., & Guise, J. M. (2015). Depression Drug Treatment Outcomes in Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstetric Anesthesia Digest*, *35*(3), 126–127. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000469461.45993.de>
- McHenry, L. (2006). Ethical issues in psychopharmacology. *Journal of Medical Ethics*, *32*(7), 405–410. <https://doi.org/10.1136/jme.2005.013185>
- MedDRA version 20.0. (2019). *Introductory Guide for Standardised MedDRA*. September.
- Meunier, M. R., Bennett, I. M., & Coco, A. S. (2013). Use of Antidepressant Medication in the United States During Pregnancy, 2002–2010. *Psychiatric Services*, *64*(11), 1157–1160. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200455>
- Mezzacappa, A., Lasica, P. A., Gianfagna, F., Cazas, O., Hardy, P., Falissard, B., Sutter-Dallay, A. L., & Gressier, F. (2017). Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, *171*(6), 555–563. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0124>
- Michl, J., Scharinger, C., Zauner, M., Kasper, S., Freissmuth, M., Sitte, H. H., Ecker, G. F., & Pezawas, L. (2014). A multivariate approach linking reported side effects of clinical antidepressant and antipsychotic trials to in vitro binding affinities. *European Neuropsychopharmacology*, *24*(9), 1463–1474. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.013>
- Miralles, R., & Panjwani, D. (2020). Neonatal Hypotonia. In *Emerging Topics and Controversies in Neonatology* (pp. 71–101). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28829-7_5
- Misri, S., & Sivertz, K. (1991). Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: A preliminary report. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, *21*(2), 157–171. <https://doi.org/10.2190/JDTX-BYC3-K3VP-LWAH>

- Misri, Shaila, Eng, A. B., Abizadeh, J., Blackwell, E., Spidel, A., & Oberlander, T. F. (2013). Factors impacting decisions to decline or adhere to antidepressant medication in perinatal women with mood and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 30(11), 1129–1136. <https://doi.org/10.1002/da.22137>
- Misri, Shaila, & Sivertz, K. (1991). Tricyclic Drugs in Pregnancy and Lactation: A Preliminary Report. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 21(2), 157–171. <https://doi.org/10.2190/JDTX-BYC3-K3VP-LWAH>
- Mitchell-Jones, N., Gallos, I., Farren, J., Tobias, A., Bottomley, C., & Bourne, T. (2017). Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 124(1), 20–30. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14180>
- Mitchell, J., & Goodman, J. (2018). Comparative effects of antidepressant medications and untreated major depression on pregnancy outcomes: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 21(5), 505–516. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0844-z>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Altman, D., Antes, G., Atkins, D., Barbour, V., Barrowman, N., Berlin, J. A., Clark, J., Clarke, M., Cook, D., D'Amico, R., Deeks, J. J., Devereaux, P. J., Dickersin, K., Egger, M., Ernst, E., ... Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Molenaar, Nina M., Bais, B., Lambregtse-van den Berg, M. P., Mulder, C. L., Howell, E. A., Fox, N. S., Rommel, A. S., Bergink, V., & Kamperman, A. M. (2020). The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability. *Journal of Affective Disorders*, 264, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.014>
- Molenaar, Nina M., Kamperman, A. M., Boyce, P., & Bergink, V. (2018). Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(4), 320–327. <https://doi.org/10.1177/0004867418762057>
- Molenaar, Nina Maren, Lambregtse-van den Berg, M. P., & Bonsel, G. J. (2020). Dispensing patterns of selective serotonin reuptake inhibitors before, during and after pregnancy: a 16-year population-based cohort study from the Netherlands. *Archives of Women's Mental Health*, 23(1), 71–79. <https://doi.org/10.1007/s00737-019-0951-5>
- Montastruc, J. L., Sommet, A., Bagheri, H., & Lapeyre-Mestre, M. (2011). Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(6), 905–908. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x>
- Morales, D. R., Slattery, J., Evans, S., & Kurz, X. (2018). Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Medicine*, 16(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0993-3>
- Moses-Kolko, E. L., Bogen, D., Perel, J., Bregar, A., Uhl, K., Levin, B., & Wisner, K. L. (2005). Neonatal Signs After Late In Utero Exposure to Serotonin Reuptake Inhibitors. *JAMA*, 293(19), 2372. <https://doi.org/10.1001/jama.293.19.2372>
- Musumeci, G., Loreto, C., Trovato, F. M., Giunta, S., Imbesi, R., & Castrogiovanni, P. (2014). Serotonin

- (5HT) expression in rat pups treated with high-tryptophan diet during fetal and early postnatal development. *Acta Histochemica*, 116(2), 335–343. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2013.08.011>
- Myles, N., Newall, H., Ward, H., & Large, M. (2013). Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(11), 1002–1012. <https://doi.org/10.1177/0004867413492219>
- Nahler, G. (2009). anatomical therapeutic chemical classification system (ATC). In *Dictionary of Pharmaceutical Medicine* (pp. 8–8). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-211-89836-9_64
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2014). Antenatal And Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance. NICE guideline 192. *NICE Clinical Guideline, December 2014*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11004/30433/30433.pdf%5Cnguidance.nice.org.uk/cg45>
- Nikfar, S., Rahimi, R., Hendoiee, N., & Abdollahi, M. (2012). Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: A systematic review and updated meta-analysis. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-75>
- Nörby, U., Forsberg, L., Wide, K., Sjörs, G., Winbladh, B., & Källén, K. (2016). Neonatal morbidity after maternal use of antidepressant drugs during pregnancy. *Pediatrics*, 138(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0181>
- O'Brien, L., Einarson, T. R., Sarkar, M., Einarson, A., & Koren, G. (2008). Does Paroxetine Cause Cardiac Malformations? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 30(8), 696–701. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32918-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32918-8)
- Oates, M. (2015). Perinatal mental health services: Recommendations for the provision of services for childbearing women. *Royal College of Psychiatrists*. <http://www.rcpsych.ac.uk/publications/>
- Pajulo, M., Savonlahti, E., Sourander, A., Helenius, H., & Piha, J. (2001). Antenatal depression, substance dependency and social support. *Journal of Affective Disorders*, 65(1), 9–17. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00265-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00265-2)
- Pearlstein, T. (2015). Depression during Pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 29(5), 754–764. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.004>
- Pedersen, L. H., Henriksen, T. B., Vestergaard, M., Olsen, J., & Bech, B. H. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: Population based cohort study. *BMJ (Online)*, 339(7723), 735. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3569>
- Peredo, D. E., & Hannibal, M. C. (2009). The Floppy Infant: Evaluation of Hypotonia. *Pediatrics in Review*, 30(9), e66–e76. <https://doi.org/10.1542/pir.30-9-e66>
- Petri, E., Palagini, L., Bacci, O., Borri, C., Teristi, V., Corezzi, C., Faraoni, S., Antonelli, P., Cargioli, C., Banti, S., Perugi, G., & Mauri, M. (2018). Maternal–foetal attachment independently predicts the quality of maternal–infant bonding and post-partum psychopathology. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 31(23), 3153–3159. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1365130>
- Qin Xiang Ng, Nandini Venkatanarayanan, Collin Yih Xian Ho, Wen Shan Sim, Donovan Yutong Lim, W.-S. Y. (2019). *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: An Update Meta-Analysis*.

- Rais, T. B., & Rais, A. (2014). Association between antidepressants use during pregnancy and autistic spectrum disorders: A meta-analysis. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 11(5–6), 18–22.
- Randi Selmer , Bengt Haglund , Kari Furu , Morten Andersen , Mette Nørgaard , Helga Zoëga, H. K. (2016). *Individual-based versus aggregate meta-analysis in multi-database studies of pregnancy outcomes: the Nordic example of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy.*
- Reis, M., & Kllén, B. (2010). Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: An update using Swedish data. *Psychological Medicine*, 40(10), 1723–1733. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992194>
- Riggin, L., Frankel, Z., Moretti, M., Pupco, A., & Koren, G. (2013). The Fetal Safety of Fluoxetine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 35(4), 362–369. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30965-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30965-8)
- Roca, A., Imaz, M. L., Torres, A., Plaza, A., Subirà, S., Valdés, M., Martin-Santos, R., & Garcia-Esteve, L. (2013). Unplanned pregnancy and discontinuation of SSRIs in pregnant women with previously treated affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 807–813. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.040>
- Ross, L. E., Grigoriadis, S., Mamisashvili, L., Vonderporten, E. H., Roerecke, M., Rehm, J., Dennis, C. L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., & Cheung, A. (2013). Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 436–443. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.684>
- Sadler, T. W. (2011). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and heart defects: Potential mechanisms for the observed associations. *Reproductive Toxicology*, 32(4), 484–489. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.09.004>
- Sanchez, C., Reines, E. H., & Montgomery, S. A. (2014). A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline. *International Clinical Psychopharmacology*, 29(4), 185–196. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000023>
- Sari, Y., & Zhou, F. C. (2003). Serotonin and its transporter on proliferation of fetal heart cells. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 21(8), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2003.10.002>
- Schoretsanitis, G., Westin, A. A., Stingl, J. C., Deligiannidis, K. M., Paulzen, M., & Spigset, O. (2021). Antidepressant transfer into amniotic fluid, umbilical cord blood & breast milk: A systematic review & combined analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 107(August 2020), 110228. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110228>
- Schwarze. (2005). *Isolated ventricular septal defects detected by colour Doppler flow: evolution during fetal and first year of life.* 2005.
- Scialli, A. R. (2010). Paroxetine exposure during pregnancy and cardiac malformations. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 88(3), 175–177. <https://doi.org/10.1002/bdra.20655>
- Shen, Z. Q., Gao, S. Y., Li, S. X., Zhang, T. N., Liu, C. X., Lv, H. C., Zhang, Y., Gong, T. T., Xu, X., Ji, C., Wu, Q. J., & Li, D. (2017). Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(4), 909–922. <https://doi.org/10.1111/bcp.13161>

- Sivojelezova, A., Shuhaiber, S., Sarkissian, L., Einarson, A., & Koren, G. (2005). Citalopram use in pregnancy: Prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(6), 2004–2009. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.05.012>
- Sophie Grigoriadis , Lisa Graves , Miki Peer , Lana Mamisashvili , Cindy-Lee Dennis , Simone N Vigod , Meir Steiner , Cara Brown , Amy Cheung , Hiltrud Dawson , Neil Rector , Melanie Guenette, M. R. (2019). *Benzodiazepine Use During Pregnancy Alone or in Combination With an Antidepressant and Congenital Malformations: Systematic Review and Meta-Analysis*.
- Stahl, S. M., Grady, M. M., Moret, C., Briley, M., Stahl, B. S. M., & Grady, M. M. (2015). *Spectrums: Comparison with Other Classes of Antidepressants SNRIs: The Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants*. 10(2005), 732–747.
- Staneva, A., Bogossian, F., Pritchard, M., & Wittkowski, A. (2015). The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women and Birth*, 28(3), 179–193. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2015.02.003>
- Stephansson, O., Kieler, H., Haglund, B., Artama, M., Engeland, A., Furu, K., Gissler, M., Norgaard, M., Nielsen, R. B., Zoega, H., & Valdimarsdottir, U. (2013). During Pregnancy and Risk of Stillbirth Description of Sample. *Jama*, 309(1), 48–54.
- Suzuki, S., & Kato, M. (2017). Deterioration/relapse of depression during pregnancy in Japanese women associated with interruption of antidepressant medications. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 30(10), 1129–1132. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1205026>
- Sylvain Missonnier, Bernard Golse, M. S. (2004). *La grossesse, l'enfant virtuel et la parentalité*.
- Tuksanawes, P., Kaewkiattikun, K., & Kerdcharoen, N. (2020). Prevalence and associated factors of antenatal depressive symptoms in pregnant women living in an urban area of thailand. *International Journal of Women's Health*, 12, 849–858. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S278872>
- Turner, E., Jones, M., Vaz, L. R., & Coleman, T. (2019). Systematic Review and Meta-Analysis to Assess the Safety of Bupropion and Varenicline in Pregnancy. *Nicotine and Tobacco Research*, 21(8), 1001–1010. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty055>
- Uguz, F. (2020). Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital anomalies: a systematic review of current meta-analyses. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(12), 1595–1604. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1832080>
- Uguz, F. (2021). Neonatal and Childhood Outcomes in Offspring of Pregnant Women Using Antidepressant Medications: A Critical Review of Current Meta-Analyses. *Journal of Clinical Pharmacology*, 61(2), 146–158. <https://doi.org/10.1002/jcph.1724>
- Uguz, F., Yakut, E., Aydogan, S., Bayman, M. G., & Gezginc, K. (2019). The impact of maternal major depression, anxiety disorders and their comorbidities on gestational age, birth weight, preterm birth and low birth weight in newborns. *Journal of Affective Disorders*, 259(June), 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.076>
- Underwood, L., Waldie, K., D'Souza, S., Peterson, E. R., & Morton, S. (2016). A review of longitudinal studies on antenatal and postnatal depression. *Archives of Women's Mental Health*, 19(5), 711–720. <https://doi.org/10.1007/s00737-016-0629-1>
- Van Sadelhoff, J. H. J., Pardo, P. P., Wu, J., Garssen, J., Van Bergenhenegouwen, J., Hogenkamp, A., Hartog, A., & Kraneveld, A. D. (2019). The gut-immune-brain axis in autism spectrum disorders; a

- focus on amino acids. *Frontiers in Endocrinology*, 10(MAR), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00247>
- Vega, M. L., Newport, G. C., Bozhdaraj, D., Saltz, S. B., Nemeroff, C. B., & Newport, D. J. (2020). Implementation of advanced methods for reproductive pharmacovigilance in autism: A meta-analysis of the effects of prenatal antidepressant exposure. *American Journal of Psychiatry*, 177(6), 506–517. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.18070766>
- Vial, T. (2016). French pharmacovigilance: Missions, organization and perspectives. *Therapies*, 71(2), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.029>
- Wang, S., Yang, L., Wang, L., Gao, L., Xu, B., & Xiong, Y. (2015). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and the Risk of Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association*, 4(5), 1–7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001681>
- Wikman, A., Skalkidou, A., Wikström, A. K., Lampa, E., Kramer, M. S., Yong, E. L., Skoglund, C., Epperson, N., & Sundström-Poromaa, I. (2020). Factors associated with re-initiation of antidepressant treatment following discontinuation during pregnancy: a register-based cohort study. *Archives of Women's Mental Health*, 23(5), 709–717. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01050-y>
- Winicott. (1956). *La préoccupation maternelle primaire* (Petite Bibliothèque payot (ed.); Payot). De la pédiatrie à la psychanalyse.
- Winkel, S., Einsle, F., Pieper, L., Höfler, M., Wittchen, H. U., & Martini, J. (2015). Associations of anxiety disorders, depressive disorders and body weight with hypertension during pregnancy. *Archives of Women's Mental Health*, 18(3), 473–483. <https://doi.org/10.1007/s00737-014-0474-z>
- Wong, J., Motulsky, A., Eguale, T., Buckeridge, D. L., Abrahamowicz, M., & Tamblyn, R. (2016). Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006–2015. *Jama*, 315(20), 2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3445>
- Wurst, K. E., Poole, C., Ephross, S. A., & Olshan, A. F. (2010). First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: A meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 88(3), 159–170. <https://doi.org/10.1002/bdra.20627>
- Xing, D., Wu, R., Chen, L., & Wang, T. (2020). Maternal use of antidepressants during pregnancy and risks for adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 137(July), 110231. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110231>
- Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., O'Brien, M., Kopelman, T. G., Zhu, J., Snetselaar, L. G., & Bao, W. (2019). Prevalence and Treatment Patterns of Autism Spectrum Disorder in the United States, 2016. *JAMA Pediatrics*, 173(2), 153–159. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4208>
- Yin, X., Sun, N., Jiang, N., Xu, X., Gan, Y., Zhang, J., Qiu, L., Yang, C., Shi, X., Chang, J., & Gong, Y. (2021). Prevalence and associated factors of antenatal depression: Systematic reviews and meta-analyses. *Clinical Psychology Review*, 83, 101932. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101932>
- Yonkers, K. A., Gotman, N., Smith, M. V., Forray, A., Belanger, K., Brunetto, W. L., Lin, H., Burkman, R. T., Zelop, C. M., & Lockwood, C. J. (2011). Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology*, 22(6), 848–854. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182306847>

- Yousif, M. H., Chandrasekhar, B., Kadavil, E. A., & Oriowo, M. A. (2003). Noradrenaline-induced vasoconstriction in the uterine vascular bed of pregnant rats chronically treated with L-NAME: Role of prostanoids. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *42*(3), 428–435. <https://doi.org/10.1097/00005344-200309000-00015>
- Yozawitz, E., Delfiner, L., & Moshé, S. L. (2018). Neonatal Hypotonia. *NeoReviews*, *19*(8), e445–e455. <https://doi.org/10.1542/neo.19-8-e445>
- Zhao, Q. M., Ma, X. J., Jia, B., & Huang, G. Y. (2013). Prevalence of congenital heart disease at live birth: An accurate assessment by echocardiographic screening. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *102*(4), 397–402. <https://doi.org/10.1111/apa.12170>
- Zhao, X., Liu, Q., Cao, S., Pang, J., Zhang, H., Feng, T., Deng, Y., Yao, J., & Li, H. (2018). A meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) use during prenatal depression and risk of low birth weight and small for gestational age. *Journal of Affective Disorders*, *241*, 563–570. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.061>
- Zhou, X. H., Li, Y. J., Ou, J. J., & Li, Y. M. (2018). Association between maternal antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder: An updated meta-analysis. *Molecular Autism*, *9*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0207-7>
- Zoega, H., Kieler, H., Nørgaard, M., Furu, K., Valdimarsdottir, U., Brandt, L., & Haglund, B. (2015). Use of SSRI and SNRI Antidepressants during Pregnancy: A Population-Based Study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *PLOS ONE*, *10*(12), e0144474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144474>
- Zwink, N., & Jenetzky, E. (2018). Maternal drug use and the risk of anorectal malformations: Systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0789-3>

Annexes

Annexe 1 : Caractéristiques des MA incluses dans la méta-revue

Abréviations supplémentaires du tableau : T1, T2, T3 : premier, deuxième et troisième trimestre, respectivement. NS : non spécifié.

MCM : malformations majeures et MCC : malformations cardiaques.

1er auteur, année et pays	Nombre d'études	Sous-type d'AD	Trimestre(s) de prescription évalués	Événement mesuré	Résultats	Qualité des études incluses	Conclusions	Limites
Hemels, M 2005 Canada	6	ISRS IRSNA ATC IMAO	T1 et T2	Fausse couche spontanée.	Taux de base de fausses couches spontanées : sans AD= 8.7% (7.5% à 9.9%), n = 2033 ; avec AD= 12.4% (10.8% à 14.1%), n = 1534. Augmentation significative du risque de 3.9% (1.9% à 6.0%). RR= 1.45 (IC95% 1.19-1.77), n = 6. Aucune différence significative entre les différentes classes d'AD.	Moyenne et bonne qualité.	Exposition in utero aux AD associée à une augmentation du risque de fausse couche mais effet propre de la dépression non exclu.	Faible puissance. 2/3 des études réalisées au sein du même hôpital. Pas d'ajustement sur la dépression ni sur les ATCD obstétricaux.
Nikfar, S 2012 Iran	25	ISRS	Surtout T1 mais aussi T2 et T3	Avortement spontané, malformations majeures (MCM) et cardiaques (MCC).	Avortement spontané : OR = 1,87 (IC95% 1,5 -2,33), n=7 MCM : OR = 1,272 (IC95% 1,098 -1,474), n=21 MCC : OR = 1,192 (IC95% 0,39 -3,644), n= 19	NS	Les ISRS augmentent le risque d'avortement spontané et de MCM mais pas de MCC.	Le risque propre à chaque AD n'a pas été évalué. Qualité des études incluses non précisée.
Ross, L E 2013 Canada	23	NS	NS	Avortement spontané. Age gestationnel et prématurité. Poids à la naissance. Score d'Apgar.	Avortement spontané : OR= 1,47 (0,99 à 2,17), n=3 Age gestationnel : Différence Moyenne (semaines)= -0,45 (IC95% -0,64 à -0,25), n= 15 Prématurité : OR= 1,55 (IC95% 1,3861,74), n= 13 Poids à la naissance : Différence Moyenne (grammes)= -74 (IC95% -117 à -31), n=20 Scores d'Apgar à 1 et 5 minutes : Différence Moyenne= -0,19 (IC95% -0,30 à -0,08), n= 10 et -0,33 (IC95% -0,47 à -0,20), n= 14, respectivement.	Moyenne qualité.	Risques significatifs de résultats périnataux défavorables lié à l'exposition in utero aux AD mais tailles d'effet faibles et scores dans les fourchettes normales.	Faible puissance pour le risque d'avortement spontané. Forte hétérogénéité des études.

Xing, D 2020 Chine	54 (48 cohortes et 6 cas-témoins).	ISRS IRSNA ATC.	NS	Résultats périnataux défavorables.	Etudes de cohorte (n=48): - prématurité: RR ajusté sur dépression = 1,62 (IC95% 1,37-1,90), n= 10 et sans ajustement, RR = 1,49 (IC95% 1,35-1,64) n= 30 - PPN : RRa = 1,37 (IC95% 1,04-1,80), n= 6 - Admissions en soins intensifs néonataux: RRa = 1,60 (IC95% 1,38-1,85), n= 9 - avortements spontanés: RRa = 1,49 (IC95% 1,29-1,73), n=14 - PAG : RRa = 1,07 (IC95 % 0,99-1,16), n = 9 - poids important pour l'âge gestationnel/macrosomie: RRa = 1,11 (IC95% 1,03-1,20), n= 4 - MFIU : RRa = 1,16 (IC95% 1,02-1,32), n= 9 - faible score d'Apgar à 5 min: RRa = 1. 91 (IC95% 1,42-2,56), n= 7 - convulsions néonatales : RRa = 1,97 (IC95% 1,56-2,48), n= 4	Bonne qualité.	Risque significatif de plusieurs évènements néonataux défavorables associés à une exposition in utero aux AD.	Hétérogénéité significative entre les études. Biais de confusion et de publication.
Grigoriadis, S 2013 Canada	27	Tous, mais focus sur la fluoxétine et la paroxétine	NS	Malformations majeures (MCM) et cardiaques (MCC).	MCM : RR = 1,07 (95%IC 0,99–1,17), n= 11. MCC : RR= 1,36 (95%IC 1,08–1,71), n= 13 MCC septales : RR= 1,40 (95%IC 1,10–1,77), n= 9	Bonne qualité.	Pas de risque accru de MCM, mais risque faiblement accru de MCC.	Trimestres d'exposition, posologie et coprescriptions, non précisés. Pas de contrôle sur la dépression.
Einarson, T R 2005 Canada	7	Tout type d'AD.	T1	Malformations majeures (MCM).	RR = 1,01 (0,57–1,80), n=7	Moyenne et bonne qualité.	Les AD ne sont pas associés à un risque accru de MCM au-dessus du taux de base de 1 à 3 % dans la population.	Population non représentative de la population générale. Conflit d'intérêt possible : les deux auteurs (mari et femme) ont participé à 3/7 études incluses dans la MA.
Einarson, TR 2012 Canada	23 (8 cohortes et 6 études cas-témoins).	Tout type d'AD.	T1	Malformations majeures (MCM) et cardiaques (MCC)	<u>MCM</u> : cohortes prospectives (RR=1,24 (IC95% 0,95-1,62), n=7), cohortes rétrospectives (RR= 1,03, IC95% 0,93-1,15), n=7) et études cas-témoins (OR = 1,09, IC95% 0,95-1,25), n=3). <u>MCC</u> : cohortes prospectives (RR=1,32, IC95% 0,71-2,46), n=8), cohortes rétrospectives (RR = 0,96, IC95% 0,59-1,57), n=6) et études cas-témoins (OR= 0,81, IC95% 0,36-1,82), n=4).	NS	Les études ont montré des résultats non significatifs et similaires malgré leurs différences méthodologiques.	Données basées sur les ordonnances, non représentatives de l'observance. Diagnostic selon codage, pas d'examen du dossier médical.

Myles, N 2013 Australie	16 (MCM) 26 (MCC)	ISRS Fluoxétine Paroxétine Citalopram Sertraline	Tous	Malformations majeures (MCM) et cardiaques (MCC).	<u>MCM</u> : tout type d'AD : OR= 1,10 (IC95% 1,03-1,16), n= 16 fluoxétine : OR= 1,14 (IC95% 1,01-1,30), n=9 paroxétine : OR = 1,29 (IC95% 1,11-1,49), n= 8 sertraline : OR= 1.01 (IC95% 0.88–1.17), n= 6 citalopram : OR= 1.04 (IC95% 0.92–1.17), n= 7 <u>MCC</u> : tout type d'AD : OR = 1.15 (IC95% 0.99–1.32), n=9 fluoxétine : OR= 1.25 (IC95% 0.98–1.60), n=6 paroxétine : OR = 1,44 (IC95% 1,12-1,86), n= 8 sertraline : OR= 0.93 (IC95% 0.70–1.24), n=5 citalopram : OR= 1.03 (IC95% 0.80–1.32), n= 6	Bonne qualité.	Risque significatif de MCM pour la paroxétine et la fluoxétine et de MCC pour la paroxétine. Pas de risque significatif malformatif pour la sertraline et le citalopram donc molécules à considérer en première ligne.	L'exposition a été quantifiée différemment selon les études (biais de classement).
Gao, Shan-Yan 2018 Chine	29 (cohortes)	ISRS Fluoxétine Citalopram Paroxétine Sertraline Fluvoxamine Escitalopram.	T1	Malformations majeures (MCM) et cardiaques (MCC).	MCM : RR= 1,11 (IC95% 1,03-1,19), n=9. MCC : RR= 1,24 (IC95% 1,11-1,37), n=18. citalopram : MCM : RR= 1,20 (IC95% 1,09-1,31), n=8 et MCC : RR= 1,24 (IC95% 1,02-1,51), n=11. fluoxétine : MCM : RR= 1,17 (IC95% 1,07-1,28), n= 11 et MCC : RR= 1,30 (IC95% 1,12-1,53), n= 14. paroxétine : MCM : RR= 1,18 (IC95% 1,05-1,32), n=11 et MCC : RR = 1.17 (IC95% 0.97-1.41), n=16. sertraline : défauts septaux RR= 2,69 (IC95% 1,76-4,10), n=4 , des défauts septaux auriculaires RR= 2,07 (IC95% 1,26-3,39), n=4.	Bonne qualité.	Risque faible de MCM et MCC associé à l'exposition aux ISRS au T1.	Hétérogénéité des études. Sous-estimation : inclusion que des naissances vivantes.
E Wurst, K 2020 Etats-Unis	20	Paroxétine	T1	Malformations majeures (MCM) et cardiaques (MCC).	MCC : OR =1,46 (IC95% 1,17-1,82), n=14 MCM : OR = 1,24 (IC95% 1,08-1,43), n=17	NS	Risque significatif de MCM et MCC avec l'utilisation de paroxétine au T1. Cependant, le risque de MCM peut s'expliquer, en partie, par le risque accru de MCC.	Sous-estimation du risque : certaines études ne prennent en compte que les défauts découverts dans les 7 premiers jours de vie. Hétérogénéité entre les études.
Bérard, A 2016 Canada	23	Paroxétine	T1	Malformations cardiaques (MCC).	MCM : OR= 1,23 (IC95% 1,10-1,38), n=15 MCC : OR= 1,28 (IC95% 1,11-1,47), n=18 MCC du "bulbus cordis" et du septum : OR= 1.42 (IC95% 1,07-1,89), n=8 MCC du septum atrial : OR= 2.29 (IC95% 1,06-4,93), n=4	NS	La prescription de paroxétine au T1 est associée à un risque accru de MCM et de MCC.	Hétérogénéité importante

Bar-Oz, B 2007 Canada	7	Paroxétine	T1	Malformations majeures (MCM).	MCM : OR = 1,31 (IC95 %, 1,03-1,67), n= 7 MCC : OR = 1,72 (IC95% à 1,22-2,42), n= 6 MCM non-cardiaques : OR= 1,29 (IC95 %, 0,86-1,92), n= 6	Bonne qualité.	L'exposition à la paroxétine au T1 est associée à une augmentation significative du risque de MCC mais pas de malformations non-cardiaques.	Sous-estimation : inclusion que des naissances vivantes. Biais de détection : surveillance accrue des enfants exposés in utero à la paroxétine.
Addis, A 2000 Italie	4	Fluoxétine.	T1	Malformations majeures (MCM).	MCM : Risque pondéré = 2,6 % (IC95% 1-4,2 %), n= 4 OR = 1,33 (IC95% 0,49-3,58), n= 2	NS	L'utilisation de la fluoxétine au T1 n'est pas associée à un risque accru de MCM chez le fœtus exposé.	Faible puissance. Pas d'ajustement sur la dépression maternelle.
Riggin, L 2013 Canada	21 (18 cohortes et 3 cas-témoins).	Fluoxétine.	T1	Malformations majeures (MCM) et cardiaques (MCC).	MCM : OR= 1,12 (IC95% 0,98-1,28), n=18 MCC : OR= 1,6 (IC95% 1,31-1,95), n=14	NS	L'utilisation de fluoxétine au T1 est associée à un risque accru de MCC mais pas de MCM.	Biais de confusion par indication. Etudes non récentes.
Gao, SY 2017 Chine	16		T1 (pas d'information sur T2 et T3)	Malformations majeures (MCM) et cardiaques (MCC).	MCM : RR= 1,18 (IC95% 1,08-1,29), n=12 MCC : RR= 1,36 (IC95% 1,17-1,59), n= 12, dont MCC septales : RR= 1,38 (IC95% 1,19-1,61), n= 7 MCC non septales : RR= 1,39 (IC95% 1,12-1,73), n= 5 Pas d'autres anomalies spécifiques d'organes	Bonne qualité.	Risque faiblement accru de MCC, septales et non septales suivant une exposition à la fluoxétine au T1.	Facteurs de confusion non pris en compte : niveau socioéconomique, diabète gestationnel, prises de substances, dépression maternelle.
Turner, E 2019 Angleterre	14	Bupropion	NS	Malformations congénitales (MCM), poids moyen à la naissance, âge gestationnel.	Proportions de MCM = 1% (IC95 0,0 %-3,0 %), I2 = 80,9 %, n= 4 Poids de naissance moyen = 3305,9 g (IC95% 3173,2-3438,7 g), I2 = 77,6 %, n= 5 Age gestationnel de naissance = 39,2 SA (IC95% 38,8-39,6 SA), I2 = 69,9 %, n= 5	Moyenne qualité.	Pas de preuve d'effets indésirables pour la prescription de bupropion durant la grossesse.	Faible puissance des études. Grande hétérogénéité. Indication du Bupropion non précisée (sevrage tabac ou dépression).
Grigoriadis, S 2019 Canada	3		T1	Malformations congénitales (MCM).	Risque de MCM lors de la prise concomitante de BZD et AD : OR= 1,40 (IC95% 1,09-1,80), n= 3	Bonne qualité.	Risque accru de MCM lorsque les BZD sont utilisés avec des AD.	Peu d'études. Utilisation des seules naissances vivantes. Indication, dose, durée de l'AD non précisées. Données sur ordonnances. Hétérogénéité.

De Vries, C 2020 Australie	16 (12 cohortes et 4 cas-témoins)	ISRS ISRNA Tricycliques Paroxétine, Fluoxétine, Sertraline, Bupropion, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxine.	T1	Malformations cardiaques (MCC).	Tous types d'AD : OR = 1.22 (IC95% 1.11-1.33), n= 16 ISRS : OR = 1,22 (IC95% 1,12-1,33), n= 14 ISRNA : OR = 1,50 (IC95% 1,19 -1,89), n= 5 ATC : OR = 1,01 (IC95% 0,82-1,25), n=5 Paroxétine : OR = 1,53 (IC95% 1,25-1,88), n= 9 Fluoxétine : OR = 1,28 (IC95% 1,01-1,62), n=8 Sertraline : OR = 1,28 (IC95% 1,14-1,45), n= 7 Bupropion : OR = 1,23 (IC95% 1,01-1,50), n= 3 Résultats non significatifs pour : citalopram, escitalopram et venlafaxine.	Bonne qualité.	L'utilisation d'AD au cours du T1 est associée à un risque accru de MCC chez le fœtus exposé.	Biais de classement : données issues des dossiers médicaux et des bases de données administratives.
Zwink, N 2018 Allemagne	7 portants sur les AD (sur un total de 37)	Tout type d'AD. ISRS.	NS	Malformations anorectales	ATD en général : OR= 1,16 (IC95% 0,72-1,86), n= 3 ISRS : OR = 1,48 (IC95% 0,94-2,32), n= 4 Citalopram : OR= 1,68 (IC95% 0,82-3,45), n= 3	NS	Pas de risque accru de malformations anorectales associé à l'utilisation d'AD pendant la grossesse.	Peu d'études. Pas de prise en compte des maladies chroniques parentales.
Selmer, R 2016 Norvège	1 cohorte	ISRS Venlafaxine	NS	Malformation cardiaques (MCC).	<u>Analyse individuelle de l'ensemble des données</u> : OR ajusté par pays = 1,27 (IC95% 1,17-1,39) et de 1,17 (IC95% 1,07-1,27) avec ajustement sur les covariants courants et de 1,15 (IC95% 1,05-1,26) avec ajustement sur tous les covariants. <u>MA d'effets fixes</u> : mises en commun OR = 1,29 (IC95% 1,19-1,41), de 1,19 (IC95% 1,09-1,29) avec ajustement sur les covariants courants et de 1,16 (IC95% 1,06-1,27) pour l'ajustement optimisé par pays.	NS	Le type d'études (cohortes prospectives, cohortes rétrospectives, études cas-témoins, et tous types) n'influence pas les résultats (tous non significatifs) et ne constitue donc pas un biais.	Biais de confusion par manque d'informations (mode de vie ou gravité de la maladie maternelle). Hétérogénéité entre les pays.
Wang, S 2015 Chine	4 (cohortes)	ISRS	T1	Malformations cardiaques (MCC).	ORa = 1,06 (IC95% 0,94-1,18), n= 4	Bonne qualité.	Pas d'augmentation significative du risque de MCC chez les fœtus exposés aux ISRS.	Peu d'études.
O'Brien, L 2008 Canada	9	Paroxétine	T1	Malformations cardiaques (MCC).	Etudes cas-témoins : RR= 1,18 (IC95% 0,88-1,59), n= 3 Etudes de cohorte : différence entre les exposés et non exposés, non significative = 0,3 % (IC95% -0,1-0,7 % ; p = 0,19), n= 6	Bonne qualité.	L'exposition à la paroxétine au T1 n'est pas associée à une augmentation significative de MCC.	Hétérogénéité. Limites non précisées.

Shen, ZQ 2017 Chine	12	Sertraline	T1	Malformations cardiaques (MCC) et autres	MCC : OR= 1,36 (IC95% 1,06-1,74), n= 12 MCC septales auriculaires et/ou ventriculaires : OR= 1,36 (IC95% 1,06-1,76), n= 8 Autres malformations spécifiques d'organes (systèmes nerveux, digestif, urogénital, musculosquelettique, visage) : non significatif.	Bonne qualité.	L'exposition à la sertraline au T1 s'accompagne d'un risque légèrement élevé de MCC, dont septales. Pas d'autres anomalies spécifiques d'organes identifiées.	Biais de détection : meilleur suivi des femmes enceintes traitées. Utilisation des seules naissances vivantes. Facteurs de confusion non contrôlés. Peu d'études sur les malformations non cardiaques.
Huybrechts, KF 2014 Etats-Unis	41 (cohortes)	Fluoxétine.	N'importe quel moment. T3. T1	Prématurité.	<u>Ajustement sur les FdR de prématurité</u> : N'importe quel moment de la grossesse : ORa = 1,53 (IC95% 1,40-1,66), n= 17 T3 : ORa = 1,96 (IC95% 1,62-2,38), n= 12 T1 : ORa = 1,16 (IC95% 0,92-1,45), n= 8 <u>Ajustement sur un trouble psychiatrique maternel</u> : contrôles avec trouble psy : ORa = 1,61 (IC95% 1,26-2,05), n= 12 contrôles sans trouble psy : ORa = 1,88 (IC95% 1,48-2,4), n= 7	NS	Risque accru d'accouchement prématuré lié aux AD prescrits au cours de T2 et T3 mais pas au T1. Risque atténué après ajustement sur le trouble psychiatrique maternel.	Hétérogénéité des études. Nombreux facteurs de confusion potentiels.
Huang, H 2014 Etats-Unis	28	Tout type d'AD.	Tous	PPN et prématurité.	PPN : tout type d'AD : RR = 1,44 (IC95% 1,21-1,70), n=15 ISRS : RR= 1,48 (IC95% 1,22-1,79), n= 9 groupe contrôle déprimé : RR= 2,35 (IC95% 1,44-3,83), n=2 groupe contrôle non déprimé : RR= 1,53 (IC95% 1,06-2,20), n= 5 Prématurité : tout type d'AD : RR = 1,69 (IC95% 1,52-1,88), n=28 ISRS : RR= 1,74 (IC95% 1,52-2,00), n= 18 groupe contrôle déprimé : RR= 2,85 (IC95% 2,00-4,07), n= 4 groupe contrôle non déprimé : RR= 1,84 (IC95% 1,50-2,27), n= 13	Moyenne qualité.	La prescription d'AD pendant la grossesse augmente les risques de PPN et de prématurité, même après ajustement sur la dépression.	Hétérogénéité des études. Facteurs de confusion non contrôlés. Confusion par indication : peu d'études contrôlées pour la gravité ou la persistance de la dépression.
Eke, AC 2016 Etats-Unis	8 (cohortes)	ISRS	Surtout T1 mais aussi T3	Prématurité	Sans ajustement : OR= 1,45 (IC95% 1,24-1,68), n= 8 Ajustement sur facteurs de confusion : ORa = 1,24 (IC95% 1,09-1,41), n= 3 Ajustement sur dépression maternelle : ORa = 1,17 (IC95% 1,10-1,25), n= 3 Sur-risque lié à l'exposition au T3 par rapport à l'exposition au T1 : OR = 4,17 (IC95% 2,75-6,30).	Moyenne qualité.	Les FE traitées par ISRS ont un risque plus élevé d'accouchement prématuré. Ce risque est atténué après ajustement sur la pathologie maternelle.	Pas d'ajustement sur l'étiologie de la prématurité ni la sévérité de la dépression. Hétérogénéité des groupes témoins.

Chang, Q 2020 Chine	23	Tout type d'AD.	NS	Prématurité	Risque chez les FE traitées par AD toute cause confondue : RR = 1,35 (IC95% 1,11-1,63), n= 16 Risque chez les FE déprimées non traitées : RR= 1,58 (IC95% 1,23-2,04), n=7 Risque chez les FE déprimées et traitées par ISRS : RR= 1,46 (IC95 % 1,32-1,61), n= 4 Risque chez les FE traitées par ISRS toutes indications confondues : RR= 1,25 (IC95% 1,00-1,57), n=9	Bonne qualité.	Risque significatif de prématurité, même chez les FE déprimées et non traitées. Probable effet propre de la dépression sur le risque de prématurité.	Trimestre de prescription non pris en compte, ni la durée de prescription. Hétérogénéité importante.
McDonagh, M S 2014 Etats-Unis	4	Tout type d'AD.	Tous	Toute anomalie chez le fœtus et nouveau-né, exposés in utero aux AD.	Risque de détresse respiratoire néonatale avec ISRS : OR = 1,91 (IC95% 1,63-2,24), n= 3 Risque de détresse respiratoire avec les AD tricycliques utilisés en fin de grossesse : ORa = 2,11 (IC95% 1,57-2,83), n= 2 Convulsion néonatale ou prématurité : OR = 1,87 (IC95% 0,89-3,89), n= 2	Mauvaise qualité.	Risque accru d'évènements indésirables chez le nouveau-né exposé in utero aux AD.	Petits échantillons. Grande hétérogénéité. Peu d'ajustement sur les facteurs de confusion.
Zhao, X 2018 Chine	15	ISRS : 13 Fluoxétine : 1 Escitalopram : 1	NS	PPN PAG	PPN : RR = 1,45 (IC95% 1,18 -1,76), n= 10 PAG : RR = 1,38 (IC95% 1,13-1,69), n= 9	Moyenne qualité.	L'utilisation des ISRS pendant la grossesse est associée à une croissance fœtale diminuée.	Facteurs de confusion non pris en compte.
Grigoriadis, S 2013 Canada	12	Tout type (ISRS en majorité).	Exposition à tout moment de la grossesse (surtout tardive).	PNAS Détresse respiratoire Tremblements	PNAS : OR= 5,07 (IC95% 3,25-7,90), n= 8 Détresse respiratoire : OR= 2,20 (IC95% 1,81-2,66), n= 9 Tremblements : OR = 7,89 (IC95% 3,33-18,73), n=4	Bonne qualité.	Risque accru de PNAS, qui comprend la détresse respiratoire et les tremblements.	Définition non uniforme du PNAS. Pas d'ajustement sur la dépression maternelle. Hétérogénéité.
Grigoriadis, S 2014 Canada	7 (5 cohortes et 2 cas-témoins).	IRS	T1, T2 et T3	HPPN	Début de grossesse : OR = 1,23 (IC95% 0,58-2,60), n= 3 Fin de grossesse : OR = 2,50 (IC95% 1,32-4,73), n= 5 A n'importe quel moment : OR= 1,55 (IC95% 0,79-3,04), n= 2 Toute la durée ou quasiment : OR= 3,33 (IC95% 1,58-7,02), n= 2	Bonne qualité.	Risque d'HPPN si exposition aux AD pendant la fin de la grossesse, mais faible.	Facteurs de confusion non contrôlés. Hétérogénéité et faible nombre des études. Définitions différentes de l'exposition précoce et tardive. Manque de données (dose, durée et observance).
Ng, QX 2019 Singapour	8	ISRS	T2 et T3	HPPN	HPPN : OR = 1,516 (IC95% 1,035-1,997), n= 8	Très bonne qualité.	Risque significativement accru d'HPPN lié aux ISRS mais faible.	Faible nombre d'études. Facteurs de confusion non pris en compte.

Masarwa, R 2019 Israël	11 (3 cas-témoins et 8 cohortes).	ISRS IRSNA	Toute la grossesse et T3	HPPN	ISRS et IRSNA, quel que soit le trimestre : OR = 1,82 (IC95% 1,31-2,54), n= 11 ISRS et IRSNA, à plus de 20 SA : OR = 2,08 (IC95% 1,44-3,01), n= 8	Bonne qualité.	Risque accru d'HPPN néonatal avec ISRS et IRSNA. Moindre risque avec la sertraline.	Taux d'HPPN inférieur au taux moyen dans population dans le groupe non-exposé : sous-déclaration possible. Hétérogénéité des études et facteurs de confusion non pris en compte. Données sur ordonnances.
Rais, T-B 2014 Etats-Unis	3 (cas-témoins).	NS	NS	TSA	OR = 1,39 (IC95% 1,04-1,85), n= 3	NS	Association significative entre exposition in utero aux AD et risque ultérieur de TSA chez l'enfant, mais taille d'effet très faible.	Faible nombre d'études. Grande hétérogénéité des études.
Andalib, S 2017 Iran	7	ISRS	NS	TSA	OR = 1,82 (IC95% 1,59-2,10), n= 7	NS	L'exposition in utero aux ISRS est associée à un risque plus élevé de TSA chez l'enfant.	Qualité des études incluses non précisée. Données sur ordonnances. Pas d'ajustement sur la prise d'autres psychotropes.
Kobayashi, T 2016 Japon	8 (5 cas-témoins et 3 cohortes).	ISRS	T1,T2 et T3	TSA	<u>Résultat principal</u> : OR = 1,45 (IC95% 1,15-1,82), n= 8 <u>Analyses de sous-groupes</u> Risque de TSA entre le groupe ISRS et d'autres classes d'AD : OR = 1,14 (IC95% 0,67-1,96), n= 3. Ajustement sur le trouble psychiatrique maternel : ORa = 0,96 (IC95% 0,57-1,63), n= 3.	Bonne qualité.	L'exposition in utero aux ISRS est associée à un risque accru de TSA chez l'enfant, mais l'état psychiatrique maternel semble être un facteur de confusion potentiel.	Données sur ordonnance. Définition du TSA non uniforme. Confusion par indication.
Vega, ML 2020 Etats-Unis	14	Tout type d'AD.	T1,T2 et T3	TSA	<u>Risque de TSA après exposition in utero aux AD</u> Significatif quand comparé à la population générale : OR= 1,58 (IC95% 1,25-1,99), n= 13 Non significatif quand les groupes contrôles ont un trouble psychiatrique : OR= 1,24 (IC95% 0,93-1,66), n= 5 Comparaison avec la fratrie non exposée : OR= 0,85 (IC95% 0,54, 1,35), n= 4	Moyenne qualité.	Ni le contrôle sur le trouble psychiatrique maternel ni la comparaison avec la fratrie n'ont soutenu une association entre l'exposition prénatale aux AD et l'autisme.	Peu d'ajustement sur prise d'autres psychotropes et le tabac. Les différences d'ethnicité étaient source significative d'hétérogénéité.
Kaplan, YC 2016 Turquie	5 (cas-témoins)	ISRS et non-ISRS	T1,T2 et T3	TSA	<u>Risque de TSA avec les ISRS</u> : OR= 1,66 (IC95% 1,23-2,23), n= 5 utilisation antéconceptionnelle: OR= 1,84 (IC95% 1,48-2,28), n=3 T1 : OR= 1,90 (IC95% 1,28-2,83), n= 4 T2 : OR= 1,73 (IC95% 1,15-2,61), n= 4 T3 : OR= 1,64 (IC95% 0,83-3,24), n= 4 <u>Risque de TSA avec les non-ISRS</u> : OR= 2,05 (IC95% 1,20-3,49), n=3	Bonne qualité.	Les résultats évoquent l'existence de biais limitant les conclusions. Risque a priori plus élevé pour une exposition précoce et avec les non-ISRS.	Pas de MA possible pour les études de cohortes car résultats trop hétérogènes.

Kaplan, YC 2017 Turquie	4 études (cohortes)	ISRS	NS	TSA	Arrêt des ISRS jusqu'à 3 mois avant la conception : RRa = 1,31 (IC95% 0,98-1,74), n= 3 ISRS pendant la grossesse : RRa= 1,61 (IC95% 1,16-2,25), n= 4 Trouble psychiatrique maternel sans ISRS : ORa = 1,81 (IC95% 1,44-2,29), n= 2	Bonne qualité.	Les résultats suggèrent un effet propre du trouble psychiatrique maternel.	Peu d'études.
Mezzacappa, A 2017 France	10 incluses mais 6 prises pour la MA (cas-témoins).	Tout type d'AD.	T1,T2 et T3	TSA	<u>Exposition quel que soit le trimestre:</u> Résultat principal : ORa = 1,81 (IC95% 1,49-2,20), n= 6 Ajustement sur l'ATCD de dépression : ORa= 1,52 (IC95% 1,09-2,12), n= 5 <u>Exposition en fonction des trimestres:</u> T1 : ORa= 2,09 (IC95% 1,66-2,64), n= 6 T2 : ORa= 2,00 (IC95% 1,55-2,59), n= 5 T3 : ORa= 1,90 (IC95% 1,20-3,02), n= 5 <u>Exposition antéconceptionnelle :</u> ORa= 1,96 (IC95% 1,65-2,32), n= 4	Bonne qualité.	Association significative entre TSA et exposition in utero aux AD, notamment lors d'une exposition précoce, mais aussi en antéconceptionnel. Les troubles psychiatriques maternels pourraient avoir un rôle majeur dans le risque de TSA.	Faible nombre d'études et hétérogénéité. Surestimation possible (plus de surveillance des enfants exposés). Pas de prise en compte de la dépression actuelle pendant la grossesse ni de sa sévérité.
Zhou, XH 2018 Chine	14 : 8 cohortes 6 cas-témoins	Tout type mais surtout ISRS	T1, T2 et T3	TSA	Cohortes : RR = 1,13 (IC95% 0,93-1,39), n= 8 Etudes cas-témoins : OR = 1,51 (IC95% 1,15-1,99), n= 6 mais ORa (ajustement sur le trouble psychiatrique maternel) = 1,41 (IC à 95 % 1,00-1,99), n= 4. Cohortes appariées sur la fratrie : RR = 0,99 (IC à 95 % 0,81-1,22), n= 5.	Très bonne qualité.	Pas de risque significatif de TSA lors d'une exposition in utero aux AD.	Biais de publication.
Morales, DR 2018 Angleterre	18 : TSA +/- TDAH : 15 TDAH : 3	Tout type	NS	TSA et TDAH	TSA : RR = 1,53 (IC95% 1,31-1,78), n= 15 TDAH : RR = 1,38 (IC95% 1,13-1,69), n= 7	Moyenne qualité.	Association significative entre exposition in utero aux AD et le TSA/TDAH chez les enfants mais confusion possible avec la pathologie psychiatrique parentale.	Pas d'ajustement sur la sévérité de la dépression maternelle. Sous-type de TSA et sévérité du trouble non connus. Hétérogénéité.
Man, K-C 2018 Hong-Kong	8 incluses mais 7 prises pour la MA	NS	T1, T2 et T3	TDAH	Exposition pendant la grossesse : RRa = 1,39 (IC95% 1,21-1,61), n= 7 T1 : RRa = 1,26 (IC95% 1,01-1,57), n= 6 T2 : RRa = 1,42 (IC95% 1,18-1,73), n= 5 T3 : RRa = 1,05 (IC95% 0,74-1,48), n= 5 Exposition antéconceptionnelle : RRa= 1,56 (IC95% 1,25-1,95), n= 5 Ajustement sur le trouble psychiatrique maternel : RRa = 1,90 (IC95% 1,47-2,45), n= 5 Appariement sur fratrie : RRa = 0,94 (IC95% 0,75-1,16), n= 3	Bonne qualité.	Les résultats suggèrent que l'association entre prise d'AD pendant la grossesse et risque ultérieur de TDAH chez l'enfant est partiellement liée à l'indication (confusion par indication).	Hétérogénéité. Sous-estimation possible : seules 2 études ont inclus des enfants de plus de 5 ans. Pas d'évaluation du biais de publication (pas assez d'études).

Jiang, HY 2018 Chine	6 (cohortes)	Tout type : ISRS et non- ISRS	T1, T2 et T3	TDAH	RR= 1,34 (IC95% 1,14-1,57), n= 6 T1 : RR= 1,39 (IC95% 1,30-1,48), n= 6 T2 ou T3 : RR= 1,37 (IC95% 1,18-1,60), n= 6 Avec ajustement sur la pathologie psychiatrique maternelle : RR= 0,96 (IC95% 0,76-1,2), n= 2 Exposition prénatale aux AD : RR= 1,82 (IC95% 1,54-2,15), n= 6	Bonne qualité.	L'association significative entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et le TDAH chez les enfants pourrait être confondue par la pathologie psychiatrique maternelle.	Peu d'études, faible puissance. Grande hétérogénéité. Biais de mesure, définitions différentes du TDAH selon les études. Biais de publication (cohortes langue anglaise seulement).
Grove, K 2018 Australie	18	Tout type mais surtout ISRS	NS	Anomalies de développement moteur	Taille d'effet : ES = 0,22 (IC95% 0,07-0,37), n= 18	Qualité moyenne.	Risque faible d'anomalie du développement moteur chez des enfants exposés in utero aux AD.	Hétérogénéité. Méthodes différentes pour mesurer les anomalies motrices. Peu de contrôle des facteurs de confusion.
Guan, H-B 2018 Chine	7 (cohortes)	ISRS	NS	Hypertension gravidique et prééclampsie.	HTA gravidique : RR = 1,14 (IC95% 1,00-1,30), n=4 Prééclampsie : RR = 1,32 (IC95% 0,99-1,78), n= 5	Très bonne qualité.	Les femmes sous ISRS pendant la grossesse sont à faible risque accru d'hypertension gestationnelle mais pas de prééclampsie.	Hétérogénéité. Facteur de confusion potentiel : la gravité de la dépression. Données sur ordonnances. Surestimation (FE sous AD mieux surveillées).
Jiang, H-Y 2016 Chine	8	Tout type Non-IRS IRS ISRS	Exposition à l'accouchement, les 30 jours avant ou arrêt au moins 30 jours avant l'accouchement.	Hémorragie de la délivrance (HDD)	Tout type : RR= 1,32 (IC95% 1,17-1,48), n= 8, avec ajustement sur la dépression maternelle : RRa= 1,31 (IC95% 1,14-1,50), n= 5 Non-SRI: RR= 1,31 (IC95% 1,10-1,56), n=2 IRS: RR= 1,23 (IC95% 1,06-1,44), n=4 ISRS: RR= 1,20 (IC95% 1,04-1,38), n=5 INRS: RR= 1,62 (IC95% 1,41-1,85), n=2 Prise en cours: RR= 1,37 (IC95% 1,09-1,71), n=4 Prise récente: RR= 1,32 (IC95% 1,15-1,51), n=5 Prises passées: RR= 1,08 (IC95% 0,88-1,31), n=2 Césarienne : RR = 2,02 (IC95% 1,61-2,54), n= 2 Voie basse : RR = 1,43 (IC95% 1,15-1,78), n= 2	Bonne qualité.	Risque accru d'HDD chez les femmes sous AD pendant la grossesse, surtout lors d'une prise en fin de la grossesse.	Hétérogénéité. Définitions différentes de l'HDD (biais de mesure et risque de surestimation).
Bayrampour, H 2020 Canada	4			Rechute dépressive à l'arrêt de l'AD pendant la grossesse	Risque de rechute dépressive lors de l'arrêt de l'AD, en antéconceptionnel ou pendant la grossesse : RR= 1,74 (IC95% 0,97-3,10), n= 4 <u>Analyses de sous-groupes</u> : Groupe avec dépressions sévères ou récurrentes : RR= 2,30 (IC95% 1,58-3,35), n= 1 Groupe avec dépression légère ou modérée : RR= 1,59 (IC95% 0,83 - 3,04), n= 3	Qualité moyenne.	Les femmes souffrant de dépression grave ou récurrente sont à risque de rechute dépressive pendant la grossesse en cas d'arrêt de l'AD.	Faible nombre d'études et petits échantillons. Biais de publication non analysé. Hétérogénéité.

Annexe 2 : Article décrivant l'étude sur le risque d'hypotonie néonatale en cas d'exposition in utero aux AD.

Neonatal hypotonia following in utero exposure to antidepressant drugs

Pierre Desaunay, Charles Dolladille, Basile Chrétien, Léa-Gabrielle Eude, Sophie Fedrizzi, Cénéric Alexandre, Gisèle Apter, Joachim Alexandre, Fabian Guénolé.

KEY POINTS

Question Can in utero exposure to antidepressants cause neonatal hypotonia?

Findings A significant association was found between neonatal hypotonia and three antidepressants during pregnancy: two tricyclic antidepressants, clomipramine and imipramine, and one serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, venlafaxine. Neonatal hypotonia occurred mainly following antidepressant exposure from early pregnancy.

Meaning In utero exposure to antidepressants drugs could be a cause for neonatal hypotonia.

ABSTRACT

Importance Identifying etiologies of neonatal hypotonia is crucial for management and prognosis. In utero exposure to antidepressants is not yet among the recognized etiologies, despite several cases in literature.

Objective To identify the pharmacological characteristics of neonatal hypotonia following in utero exposure to antidepressant drugs.

Design, Setting, and Participants This observational pharmacovigilance study examined individual case safety reports from two databases. First, the World Health Organization global database VigiBase®, which contains reports from more than 130 countries, allowed disproportionality analysis to evaluate the association between antidepressant drugs and neonatal hypotonia. Second, the French Pharmacovigilance Database (FPVDB), which includes a detailed narrative of reports by pharmacovigilance experts, provided concomitant information on both prescriptions in pregnant women and clinical descriptions of neonates with hypotonia.

Exposure In utero exposure to antidepressant drugs from the N06A category of the anatomical therapeutic chemical classification system.

Main Outcome(s) and Measure(s) Primary outcome was the association between in utero exposure to antidepressant drugs and subsequent neonatal hypotonia. Secondary outcomes were chronology and dosage of antidepressant prescriptions.

Results In VigiBase®, 230 reports of neonatal hypotonia involved at least one antidepressant. After adjustment on birth term, gender, and concurrent exposure to drugs known to cause neonatal hypotonia,

disproportionality analyses identified significant associations with clomipramine (aROR 2.35; 95%CI 1.51 – 3.65), venlafaxine (aROR 2.07; 95%CI 1.39 – 3.1), and imipramine (aROR 4.4; 95%CI 1.03 – 18.7). Associations with citalopram, paroxetine, and sertraline were no longer significant after adjustment. Reports of neonatal hypotonia in the FPVDB entailed prolonged in utero exposure to antidepressants (mean 242.1 ± 63.6 days; 91.9% of pregnancy's duration), mainly from the first trimester of pregnancy (88.2%).

Conclusions and Relevance Neonatal hypotonia may result from in utero exposure to antidepressants, particularly within the tricyclic, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor classes. Pathophysiological processes may involve anticholinergic effects on the early development of nicotinic receptors, or norepinephrine discontinuation at birth. Searching for in utero exposure to antidepressants should be considered in cases of neonatal hypotonia.

Trial Registration ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04830241

INTRODUCTION

The etiological diagnosis of neonatal hypotonia (NH) is a challenge for pediatric medical teams (Yozawitz et al., 2018) (Miralles & Panjwani, 2020). Also called “floppy infant syndrome” (Peredo & Hannibal, 2009), NH is commonly encountered in maternity wards and neonatal intensive care unit, where it is easily identified clinically, mainly by low muscle tone and diminished resistance to passive movement in the neonate (Yozawitz et al., 2018) (Miralles & Panjwani, 2020) (Peredo & Hannibal, 2009). The diversity of possible etiologies however makes it difficult finding its origin, which is yet of paramount importance for treatment and outcome (Yozawitz et al., 2018) (Miralles & Panjwani, 2020). Indeed, NH can be due to numerous systemic diseases and central or peripheral nervous system disorders, and to in utero exposure to certain drugs (Yozawitz et al., 2018) (Miralles & Panjwani, 2020) (Convertino et al., 2016) (Gomella et al., 2020). Pharmacologically-induced NH are typically transient (< 1 month), and involve mainly psychotropic drugs, like benzodiazepines, antipsychotics, lithium, opiates, and some anesthetics (Convertino et al., 2016) (Gomella et al., 2020).

We recently encountered two cases of hypotonia in neonates who had been exposed to an antidepressant drug (AD) in utero – both reported in 2018 to the French Network of Pharmacovigilance Centers (individual case safety reports #RN20190108-0 and #RN20190169-0). The first neonate had been exposed to venlafaxine (a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; SNRI), and the second one to paroxetine (a selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI); in both cases, AD exposition had been during all trimesters of pregnancy. Both neonates were born at term with a severe hypotonia lasting two weeks, with no etiology found despite extended investigations.

Whilst NH following AD medication has been little studied, two small cohort studies suggest that a link between both is plausible: 6 cases of NH were reported among 18 neonates (33.0%) after in utero exposure to tricyclic antidepressant (TCA) medication (Shaila Misri & Sivertz, 1991); and, more recently, 4 cases of NH were reported among 75 neonates (5.0%) after in utero exposure to paroxetine (Bellissima et al., 2015), a SSRI AD. Consequently, and since the international prevalence of antidepressant medication during pregnancy is almost 5% (Nina M. Molenaar et al., 2020), and constantly increasing (Nina Maren Molenaar et al., 2020), it would be worth clarifying its potential role in subsequent NH, with differentiating ADs and classes of ADs.

This study thus aimed at better characterizing NH following AD medication during pregnancy, using pharmacovigilance data. We investigated the statistical association of NH with each AD, and clinical characteristics of antidepressant prescription in pregnant women and of hypotonia in neonates.

METHOD

Data sources

This observational retrospective pharmacovigilance study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04830241) was performed within two databases: VigiBase®, and the French Pharmacovigilance Database.

VigiBase®, the World Health Organization (WHO) global database of individual case safety reports (thereafter, “reports”), contains more than 21 million reports, received from 130 country members since 1967 (Lindquist, 2008). Each notifies an adverse drug reaction (ADR) according to the WHO adverse reaction

terminology and the medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)(MedDRA version 20.0., 2019). Available information about suspected ADRs include: country; patient data (sex and age); medication data (drug name, start and stop dates, indication and doses); ADR data (type of adverse effect, date of onset, time to onset between medications and reactions, and outcome); and WHO assessment causality.

We also reported data registered in the French pharmacovigilance database (FPVDB), which centralizes reports from the 31 French regional pharmacovigilance centers since 1985(Vial, 2016). In addition to the information contained in VigiBase®, the FPVDB provides narrative reports, which contain information about the patient’s medical history, the precise chronology and dosage of prescriptions, and a detailed clinical description of the ADR, including its categorization as serious (death, life-threatening, hospitalization or prolongation of it, and persistent incapacity or disability) or not. In addition to allowing an accurate description of clinical situations(Chrétien et al., 2019)(Humbert et al., 2019), FPVDB narratives have the advantage of containing information on both pregnancy and the child, regarding ADRs occurring in newborns.

No ethic committee approval or informed consent was sought since it used anonymous data.

Disproportionality analysis in VigiBase®

A disproportionality analysis was used to evaluate the association between ADs and NH. Disproportionality analysis compares the proportion of a specific ADR reported for a drug with the proportion of the same ADR reported for all other drug, or a selected panel of control drugs(Montastruc et al., 2011).

Exposure variables were ADs from the N06A category of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system(Nahler, 2009). Subjects were considered exposed to ADs, disregarding the causality adjudicated in the report. Data on whether the reporter adjudicated that an AD was responsible for NH or not was ignored to classify subjects as exposed to this drug. Outcome variable was NH, defined with either the preferred term “Hypotonia” or “Neonatal hypotonia” from the MedDRA. We included all cases related to newborns (age < 1 month) and excluded all other reports from the disproportionality analysis.

Disproportionality was calculated using the adjusted reporting odds ratio (aROR) and its 95% confidence interval (95%CI). Adjustment variables were: birth term, gender, and concurrent reporting of fetal exposure to at least one drug known to cause NH (benzodiazepines, antipsychotics – which include lithium in the ATC classification –, opiates, and anesthetics). Cases from database inception to September 1, 2019 were included.

Descriptive analysis in the FPVDB

A search for reports of drug-associated NH was performed from inception up until November 6th, 2019. Reports were identified using the following MedDRA preferred terms: “Hypotonia neonatal”, “Congenital floppy infant”, “Hypotonia”, restricted on age (< 1 month). Only reports of NH with in utero exposure to ADs were retained for analysis; maternal suicide, congenital malformation, and hypotonia during breastfeeding only were excluded.

Extracted data were: 1) antidepressant prescription during pregnancy (ATC class, dosage information – which allowed calculating in each case its ratio to maximum recommended dosage according to French guidelines (Haute Autorité de Santé, 2007) –, chronology of the prescription); 2) concurrent prescription of a drug known to cause NH (ATC class, dosage information, and chronology of the prescription); 3) alcohol and cannabis use during pregnancy; 4) neonate information (sex, term in weeks' gestational age, birth height and weight, type of birth, and 5-minute Apgar score); and 5) NH (duration in days, and outcome). Each report was screened independently by two investigators (LGE and PD) for data extraction; discrepancies were resolved by mutual agreement.

RESULTS

Disproportionality analysis in VigiBase®

Among the 2290 reports of NH in VigiBase®, 230 (10.0%) involved at least one AD. The strongest association was found for clomipramine (ROR = 8.21; 95%CI: 3.86 – 17.47) and venlafaxine (ROR = 4.29; 95%CI: 2.45 – 7.52), followed by citalopram (ROR = 2.75; 95%CI: 1.44 – 5.27), sertraline (ROR = 2.35; 95%CI: 1.23 – 4.48), and paroxetine (ROR = 1.82; 95%CI: 1 – 3.29) (see Table 1).

After adjustment on birth term, gender, and concurrent exposure to at least one drug known to cause NH, a significant association with NH persisted for two ADs: clomipramine (aROR = 2.35; 95%CI: 1.51 – 3.65), and venlafaxine (aROR = 2.07; 95%CI: 1.39 – 3.1). A significant association also appeared for imipramine (aROR = 4.4; 95%CI: 1.03 – 18.7) (see Table 1).

Descriptive analysis in the FPVDB

521 reports of NH were found in the FPVDB, among which 128 (24.6%) were associated with in utero exposure to ADs. Seven reports were excluded: maternal suicide attempt (2), congenital malformation (2), hypotonia during breastfeeding only (3). Among the 121 included reports, 110 (90.9%) provided information on the chronology of medication, 104 (85.9%) on its dosage, and 76 (62.8%) on the duration of NH. Hypotonia averaged 7.3 (median: 5; range: 1-30) days, and was considered a serious ADR in 114 reports (94.2%), with a mean 5-minute Apgar score at 7.3 ± 1.9 (see Table 2, 2nd column).

Prescription involved a single AD in 105 (86.8%) reports, co-prescription of ADs in 14 (11.6%) ones, and antidepressant switch in 2 (1.6%). Reported ADs are listed in Table 2 (2nd column); they included mainly: clomipramine (n = 40; 33.1%), paroxetine (n = 23; 19.0%), fluoxetine (n = 15; 12.4%), venlafaxine (n = 13; 10.7%), and amitriptyline (n = 13; 10.7%). A concomitant prescription of at least one drug known to cause NH, was present in 95 (78.5%) reports, including anxiolytics (n = 75; 78.9%), hypnotics (n = 16; 16.8%), antipsychotics and lithium (n = 37; 41%), and opiates (n = 5; 5.2%). Use of alcohol, cannabis, or both were reported in 4 (3.3%), 3 (2.5%), and 1 (0.8%) cases, respectively.

Duration of AD medication during pregnancy averaged 242.1 days (91.9% of its total duration, after adjustment); AD had been taken during the 1st trimester of pregnancy in 106 (88.2%) reports, up to term in 114 (94.5%) ones, and during the whole pregnancy in 98 (80.9%). AD dosage ratio to maximum recommended averaged 0.49 ± 0.30 . In 4 cases, AD and co-prescribed drugs known to cause NH were stopped 21, 30, 63, and 142 days before delivery, respectively.

There was no use at any time of pregnancy of any other drug known to cause NH in 26 reports, which involved mainly clomipramine (n = 8; 30.7%), venlafaxine (n = 6; 23%), and paroxetine (n = 5; 19.2%) (see Table 2, 3rd column). 24 (92.3%) of these reports provided extended information on medication: duration of AD medication during pregnancy averaged 243.1 days (95.9% of its total duration); AD had been taken during the 1st trimester of pregnancy in 21 (87.5%) reports, up to term in 24 (100%) ones, and during the whole pregnancy in 24 (87.5%). AD dosage ratio to maximum recommended averaged 0.42 ± 0.26 .

Among the 121 reports drawn from the FPVDB, 55 (45.4%) involved an AD significantly associated with NH in VigiBase[®]: clomipramine in 40 (72.7%) reports, venlafaxine in 13 (23.6%) ones, and imipramine in 2 (3.6%) (see Table 2, 4th column). 39 (70.9%) of these reports provided extended information on medication: duration of AD medication during pregnancy averaged 238.7 days (88.8% of its total duration); AD had been taken during the 1st trimester of pregnancy in 39 (81.3%) reports, up to term in 46 (95.8%) ones, and during the whole pregnancy in 36 (75.0%). AD dosage ratio to maximum recommended averaged 0.52 ± 0.32 .

DISCUSSION

To our knowledge, this study reports on the most extensive characterization of NH following in utero exposure to ADs. Results from VigiBase[®] showed a significant signal for three ADs: clomipramine, venlafaxine, and imipramine. A large majority of FPVDB reports involved an AD exposure during the whole pregnancy, and described transient NH.

The significant association in VigiBase[®] involved two TCAs (clomipramine and imipramine) and one SNRI (venlafaxine), suggesting that in utero exposure to these two classes of ADs may induce NH. An association between in utero exposure to TCAs and NH had been previously suggested in a small cohort study (Shaila Misri & Sivertz, 1991), but no similar association had been documented to date regarding SNRIs. Data from the FPVDB are consistent with these conclusions, with TCAs (amitriptyline, clomipramine, and imipramine) and SNRIs (duloxetine, milnacipram, and venlafaxine) together being involved in the majority of all reports, and in almost two-thirds of the reports without co-prescription of any other drug known to cause NH. This is also in line with the results of a wide retrospective cohort study of 22 500 neonates exposed to ADs during pregnancy, which showed a greater risk for neonatal intensive care unit admission with TCAs and SNRIs, compared with SSRIs (Nörby et al., 2016) (OR were respectively 2.6 [95%CI 1.7 – 3.4], 2.7 [2 – 3.5], and 1.6 [1.5 – 1.8]).

Indeed, there was no significant association in VigiBase[®] between NH and any of SSRIs (the most prescribed ADs during pregnancy across the world) (Nina M. Molenaar et al., 2020), which may reinforce their first-line AD use during pregnancy. It could be however noted that three SSRIs (citalopram, paroxetine, and sertraline) initially displayed a significant association with NH in VigiBase[®], which disappeared after adjustment for relevant covariates. Among them, paroxetine was the AD involved in the most reports, though it is among the less prescribed of SSRIs during pregnancy (Meunier et al., 2013) (Zoega et al., 2015) (Nina Maren Molenaar et al., 2020). Moreover, paroxetine was also involved in almost two-thirds of the FPVDB reports without co-prescription of any other drug known to cause NH, and a small cohort study had previously reported 4 cases of NH among 75 neonates (5.0%) after in utero exposure to paroxetine for at least the last 6 months of pregnancy (Bellissima et al., 2015). It might therefore be wise to study further the possible link between in utero exposure to paroxetine and NH, especially since paroxetine has an intermediate pharmacological profile between the SSRI and TCA AD classes, due to its high affinity for

norepinephrine and acetylcholine receptors and to the norepinephrine transporter (Michl et al., 2014) (Sanchez et al., 2014).

Neonates with hypotonia in the FPVDB entailed prolonged AD exposure during pregnancy. This is consistent with previous studies (Shaila Misri & Sivertz, 1991) (Bellissima et al., 2015), and yet corresponds to what occurs in a minority of prescribing ADs during pregnancy: AD prescription during pregnancy mainly begins during 3rd trimester, and is stopped during 1st trimester in half of cases when present from the beginning of pregnancy (Nina M. Molenaar et al., 2020) (Nina Maren Molenaar et al., 2020) (Hurault-Delarue et al., 2019) (Charlton et al., 2015). The ratio of AD dosage to maximum recommended was average, with large range and variability, suggesting that AD prolonged exposure, rather than cumulative dose, may account for the association with NH. Moreover, in some cases, ADs had been discontinued several weeks before birth, which could suggest a role of early exposure. It can be mentioned in this line that a wide retrospective cohort study of neonates exposed to ADs during pregnancy showed an increased risk for neonatal intensive care unit admission when AD exposure was limited to the first two trimesters (Nörby et al., 2016).

It must be noted that NH following in utero exposure to ADs characterized in this study clearly differs from the “poor neonatal adaptation syndrome” (PNAS). The PNAS, the most frequent neonatal ADR associated with ADs (Corti et al., 2019) (Galbally et al., 2017), is considered a benign withdrawal syndrome (Galbally et al., 2017) (Koren et al., 2009); it consists of multiple behavioural manifestations (alternating hyper-/hypotonia, hyperreflexia, restlessness, irritability, and tremor) of mild intensity, which regress in the first three days of life, and are easily managed with supportive care (Corti et al., 2019) (Galbally et al., 2017) (Kieviet et al., 2015) (Moses-Kolko et al., 2005) (Amy Yang, MSA, Jody D. Ciolino, PhD, Emily Pinheiro, BAb et al., 2017). The PNAS is more frequent following in utero exposure to SSRIs than to TCAs and SNRIs, and is often seen with exposure limited to late pregnancy (Kieviet et al., 2015). Conversely, NHs following in utero exposure to ADs reported here lasted more than three days and were considered serious in the vast majority of cases, and were not associated to SSRIs. Also, in utero exposure to ADs was prolonged in the vast majority of cases, and there was a discontinuation of AD medication several weeks before birth in some of them.

Several pathophysiological processes can be hypothesized to account for NH following prolonged in utero exposure to TCAs and to SNRIs. To begin, TCAs display anticholinergic effects (Michl et al., 2014) (Marzoughi et al., 2020) – through non-competitive antagonism of nicotinic acetylcholine receptors (Arias et al., 2006) – and high transfer across the placenta barrier (Ewing et al., 2015b) (Schoretsantis et al., 2021). Nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) are present in the human central and peripheral nervous system as early as the first trimester of pregnancy, with a density gradually increasing up to mid-pregnancy and then declining in the third trimester and after birth (L.F.G.M. HESSELMANS, F.G.I. JENNEKENS, C.J.M. VAN DEN OORD & VINCENT, 1993) (Mao et al., 2007). Thence, given the role of cholinergic transmission in establishing muscle tone (Jensen et al., 2005), it can be hypothesized that in utero exposure to TCAs or from the first trimester of pregnancy may, when maintained during the following trimesters, produce a broad and long-standing antagonist-induced up-regulation of nAChRs, which would result in muscle hypotonia after discontinuation by cholinergic insufficiency.

LIMITATIONS

This study entails several limitations, which are those of pharmacovigilance databases studies. The first one is the well-known underreporting of ADRs to pharmacovigilance services, which limits the

statistical power of disproportionality analyses in VigiBase®. However, though it may have prevented identifying signals for the less prescribed ADs, this does not affect the reliability of significant results(Montastruc et al., 2011). More globally, disproportionality analyses within pharmacovigilance databases are generally considered exploratory, with converging proofs being needed for confirmation(Montastruc et al., 2011). Here, converging results from specific case-control or cohort analysis studies would be necessary to clearly confirm the evidenced signals. Finally, the limited number of ICSRs from the FPVDB did not allow statistical adjustments for potentially confounding variables for this part of the study.

CONCLUSIONS

In utero exposure to antidepressant drugs, particularly within the tricyclic and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor classes, could be a cause for transient neonatal hypotonia. Pathophysiological processes may involve anticholinergic effects on the early development of nicotinic receptors, and norepinephrine discontinuation at birth. Searching for in utero exposure to antidepressants should be considered in cases of neonatal hypotonia, and case-control or cohort analyses studies would be needed on this topic.

	ICSRs (n)	Disproportionality analysis, unadjusted		Disproportionality analysis, adjusted*	
		ROR	95%CI	aROR	95%CI
Clomipramine	186	8.21	3.86 – 17.47	2.35	1.51 – 3.65
Venlafaxine	419	4.29	2.45 – 7.52	2.07	1.39 – 3.10
Citalopram	389	2.75	1.44 – 5.27	1.41	0.86 – 2.31
Paroxetine	814	1.82	1.00 – 3.29	1.37	0.92 – 2.03
Sertraline	494	2.35	1.23 – 4.48	0.9	0.56 – 1.47
Escitalopram	369	1.75	0.81 – 3.77	1.22	0.70 – 2.13
Fluoxetine	592	1.09	0.40 – 2.97	0.88	0.54 – 1.43
Amitriptyline	141	NA	0 – 8.79	1.66	0.84 – 3.27
Fluvoxamine	47	NA	0 – 4.11	0.97	0.21 – 4.48
Imipramine	12	NA	0 – 1.81	4.4	1.03 – 18.70
Maprotiline	9	NA	0 – 5.43	2.14	0.24 – 19.27

Table 1. Disproportionality analysis in VigiBase®. Highlighted cases correspond to significant disproportionality analyses.

*Adjustment on birth term, gender, and concurrent exposure to at least one drug known to cause neonatal hypotonia (benzodiazepines, antipsychotics, lithium, opiates, and anesthetics).

aROR: adjusted reporting odd ratio; CI: confidence interval; ICSRs: individual case safety reports; NA: not available; NH: neonatal hypotonia; ROR: reporting odd ratio.

	ICSRs involving ADs (n = 121)		ICSRs involving ADs, without psychotropic co-prescription (n = 26)		ICSRs involving ADs significantly associated with NH in VigiBase® (n = 55)	
ANTIDEPRESSANT						
Clomipramine	40 (33.1%)		8 (30.7%)		40 (72.7%)	
Paroxetine	23 (19.0%)		5 (19.2%)		-	
Fluoxetine	15 (12.4%)		2 (7.6%)		-	
Venlafaxine	13 (10.7%)		6 (23.0%)		13 (23.6%)	
Amitriptyline	13 (10.7%)		2 (7.6%)		-	
Escitalopram	6 (5.0%)		2 (7.6%)		-	
Citalopram	6 (5.0%)		1 (3.8%)		-	
Sertraline	6 (5.0%)		2 (7.6%)		-	
Mirtazapine	3 (2.5%)		1 (3.8%)		-	
Imipramine	2 (1.6%)		-		2 (3.6%)	
Duloxetine	2 (1.6%)		1 (3.8%)		-	
Maprotiline	2 (1.6%)		-		-	
Milnacipran	2 (1.6%)		-		-	
CHRONOLOGY						
		n		n		n
From the start of pregnancy (n, %)	93 (84.5%)	110	21 (87.5%)	24	39 (81.3%)	48
During 1 st trimester (n, %)	97 (88.2%)	110	21 (87.5%)	24	39 (81.3%)	48
During 2 nd trimester (n, %)	103 (93.6%)	110	23 (95.8%)	24	44 (91.7%)	48
During 3 rd trimester (n, %)	109 (99.1%)	110	24 (100%)	24	48 (100%)	48
Up to term (n, %)	104 (94.5%)	110	24 (100%)	24	46 (95.8%)	48
During the whole pregnancy (n, %)	89 (80.9%)	110	21 (87.5%)	24	36 (75.0%)	48
Mean % of pregnancy's duration	91.9%	110	95.9%	24	88.8%	48
DOSAGE						
		n		n		n
Mean ratio to max. recommended	0.49 ± 0.30	104	0.42 ± 0.26	24	0.52 ± 0.32	47
NEONATAL OUTCOME						
		n		n		n
Male/female (n)	57/54	110	11/13	24	24/26	50
Mean birth term (pregnancy weeks)	38.3 ± 2.1	106	37.7 ± 1.7	21	38.4 ± 2.1	47
Birth at term (n, %)	80 (75.5%)	106	14 (66.7%)	21	35 (74.5%)	47
Mean 5' Apgar score	7.3 ± 1.9	50	8.0 ± 1.6	13	6.9 ± 1.9	22
Serious ADR (n, %)	114 (94.2%)	121	23 (88.5%)	26	54 (98.2%)	55
Mean duration of NH (days)	7.3 [1-30]	76	4.1 [1-30]	18	8.0 [1-30]	34

Table 2. Results from descriptive analysis in the FPVDB.

ADR: adverse drug reaction; ADs: antidepressant drugs; ICSRs: individual case safety reports; FPVDB: French pharmacovigilance database; NH: neonatal hypotonia.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020/2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : EUDE Léa-Gabrielle

TITRE DE LA THESE : Prescription d'antidépresseurs pendant la grossesse : une revue de la littérature des bénéfices et des risques basée sur les méta-analyses, et caractérisation de l'hypotonie néonatale.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

La prévalence de la prescription d'antidépresseurs pendant la grossesse est en augmentation constante, évaluée à 2.5% en France, et à plus de 5% aux Etats-Unis. Connaître les effets indésirables potentiels des antidépresseurs est un enjeu de santé publique, vis-à-vis de la femme enceinte, du fœtus, du nouveau-né, et de l'enfant en développement.

La 1ère partie de cette thèse présente une revue de la littérature basée sur les méta-analyses, des bénéfices et des risques de la prescription d'antidépresseurs pendant la grossesse. Les méta-analyses intègrent les résultats de plusieurs études ayant les mêmes objectifs, augmentant la puissance statistique et la précision d'un résultat, ce qui en fait une méthode de référence pour évaluer la sécurité de prescription des médicaments. Cette méta-revue identifie principalement que : (1) les bénéfices pour la femme enceinte sont évidents en cas de dépression grave ou récurrente, (2) les risques les plus fréquents concernent le nouveau-né et sont bénins, et (3) lorsque les biais sont contrôlés, les risques attribués aux antidépresseurs deviennent non significatifs. Ces résultats suggèrent aussi que le rapport bénéfice/risque est d'autant meilleur que les recommandations portant sur les indications et le choix des molécules sont respectées.

La 2nde partie de cette thèse présente notre contribution à une étude rétrospective, décrivant les risques d'hypotonie néonatale suivant l'exposition in utero aux antidépresseurs. Cette étude repose sur deux bases de données de pharmacovigilance : Vigibase® (la base de données mondiale de l'OMS), et la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance française).

MOTS CLES : dépression, grossesse, antidépresseurs, bénéfices, risques, hypotonie néonatale.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Prescribing anti-depressants during pregnancy : a review of the literature on the risks and benefits based on meta-analyses, and characterization of neonatal hypotonia.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Anti-depressants prescription prevalence during pregnancy is steadily increasing, deemed 2.5% in France and more than 5% in the United States. Knowing the potential adverse effects of anti-depressants is a public health issue, for pregnant women, foetuses, newborns and developing children. The first part of this thesis presents a review of the literature based on meta-analyses about the risks and benefits of anti-depressants prescription during pregnancy. The meta-analyses include the results of several studies having the same objectives, which reinforces the statistical impact and the precision of a result. This is therefore a reference method to assess the safety of the prescription of medicines. This meta-review mainly identifies that: 1) the benefits for pregnant women are evident in case of a serious or recurring depression, 2) the most frequent risks affect the newborn and are minor, 3) when the biases are controlled, the risks attributed to anti-depressants become non-significant. These results also suggest that the benefit/risk balance is all the better as the recommendations on indications and on the choice of molecules are respected. The second part of this thesis presents our contribution to a retrospective study describing the risks of neonatal hypotonia following in utero exposure to anti-depressants. This study is based on two pharmacovigilance databases : Vigibase® (the WHO database), and the BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance française – The National database for French pharmacovigilance).

KEY WORDS : depression, pregnancy, antidepressants, benefits, risks, neonatal hypotonia.