

Bon usage des antidépresseurs ISRS durant la grossesse – le défi de l'évaluation de la balance bénéfico-risque

ETIENNE WEISSKOPF^a, DRS CÉLINE J. FISCHER FUMEAUX^b, MYRIAM BICKLE GRAZ^b, MATHILDE MORISOD HARARI^c, MANUELLA EPINEY^d, CRISTINA BORRADORI TOLSA^e, SYLVIE ROUILLER^h, PRS JEAN-FRANÇOIS TOLSA^b, CHIN B. EAP^e, DR YVAN VIAL^d, PR CHANTAL CSAJKA^a ET DR ALICE PANCHAUD^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 561-6

Les études épidémiologiques rapportent qu'entre 6 et 13% des femmes présentent des symptômes de dépression durant la grossesse et la période du post-partum. En raison de leur profil de sécurité favorable, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) représentent actuellement le traitement pharmacologique de première intention de la dépression pendant la grossesse. Selon les données probantes disponibles, les risques associés à l'utilisation d'un ISRS pendant la grossesse sont limités et souvent difficiles à distinguer de ceux inhérents à la pathologie. Pourtant, de nombreuses questions sur leur sécurité pour l'enfant à naître sont encore sujettes à controverse ou nécessitent des données supplémentaires. La décision d'utiliser un ISRS pendant la grossesse repose sur une évaluation individualisée du ratio bénéfices/risques.

SSRI antidepressant use during pregnancy and the assessment of the risk-benefit ratio

Studies report that between 6 and 13% of women experience symptoms of depression during pregnancy and the postpartum period. The abundant data available make selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) the first line treatment in pregnancy when a pharmacological treatment is required. Risks associated with the use of SSRIs during pregnancy are limited (moderate effect size) and are often not distinguishable from those inherent to the mother's disease. Yet, several questions regarding the SSRI safety profile for the unborn child are still under debate or require additional epidemiological data. The decision of SSRI use during pregnancy needs an individual evaluation of the risk-benefit balance.

INTRODUCTION

Les études rapportent qu'entre 6 et 13% des femmes présentent des symptômes de dépression durant la grossesse et la période

du post-partum, allant d'une légère modification de l'humeur à des troubles dépressifs majeurs.¹

L'arrivée sur le marché des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) a été associée à une augmentation importante des prescriptions d'antidépresseurs pendant la grossesse. Selon certaines études américaines, jusqu'à 6% des femmes enceintes auraient actuellement recours à un ISRS.² Les nombreuses données disponibles dans la littérature (plusieurs milliers d'expositions) font des antidépresseurs ISRS une des classes médicamenteuses les mieux étudiées durant la grossesse.

Pourtant, de nombreuses questions sur leur sécurité pour l'enfant à naître sont encore sujettes à controverse ou nécessitent des données épidémiologiques supplémentaires, alors qu'aucun essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité des ISRS n'est disponible chez la femme enceinte. La décision de proposer un traitement antidépresseur chez une patiente enceinte repose sur une évaluation individualisée du ratio bénéfices/risques. Cet article propose une revue des éléments nécessaires à cette évaluation, tout en considérant la qualité des preuves disponibles en s'inspirant de la méthodologie utilisée en médecine factuelle.

BÉNÉFICES THÉRAPEUTIQUES

Impact de la dépression sur la mère et l'enfant

La dépression anténatale est considérée comme un facteur de risque majeur de la dépression du post-partum. Les dépressions anténatales et du post-partum sont associées à un risque augmenté de suicide pendant la période périnatale et d'infanticide dans le post-partum (**tableau 1**).^{3,4} Malgré une idée longtemps véhiculée, la grossesse ne protège pas contre la dépression et celle-ci pourrait même être associée à des comportements à risque. Si l'importance et l'impact de ces comportements restent largement sous-évalués, les quelques travaux disponibles suggèrent une association possible entre la dépression et divers facteurs de risque pour la grossesse (par exemple, consommation de tabac, d'alcool ou de drogues, mauvais suivi obstétrical, mauvaise alimentation, isolement social) (**tableau 1**).⁵

Deux récentes méta-analyses ont évalué l'impact de la dépression anténatale sur de nombreux paramètres périnataux. Grote et coll. ont observé une légère augmentation du risque

^a Division de pharmacologie clinique, Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, Université de Lausanne, STIS (AP), ^b Service de néonatalogie, Département médico-chirurgical de pédiatrie, ^c Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, ^d Département de gynécologie-obstétrique et génétique médicale, ^e Unité de pharmacogénétique et psychopharmacologie clinique, Département de psychiatrie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^f Département d'obstétrique et gynécologie, ^g Service de développement et croissance, Département de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^h Service de gynécologie-obstétrique, Ensemble hospitalier de la Côte, 1110 Morges etienne.weisskopf@chuv.ch | celine-julie.fischer@chuv.ch myriam.bickle-graz@chuv.ch | mathilde.morisod@chuv.ch manuela.epiney@hcuge.ch | cristina.borradoritolsa@hcuge.ch sylvie.rouiller@ehc.vd.ch | jean-francois.tolsa@chuv.ch | chin.eap@chuv.ch yvan.vial@chuv.ch | chantal.csajka@chuv.ch | alice.panchaud@chuv.ch

TABLEAU 1

Complications à court et long termes pour la mère et l'enfant liées à une dépression non traitée et niveaux de preuves associés

* Niveaux de preuves: 1 = revue systématique d'essais contrôlés randomisés; 2 = essai contrôlé randomisé ou étude observationnelle avec effet marqué; 3 = essai contrôlé non randomisé ou étude de cohorte prospective; 4 = série de cas, étude cas-témoin ou étude de cohorte rétrospective; 5 = raisonnements basés sur des mécanismes; → majoration si existence d'une méta-analyse (classification selon: OCEBM Levels of Evidence Working Group. «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Complications maternelles ou pédiatriques	Niveaux de preuves*	Facteurs de risque	Remarques
Infanticide	4	Difficile à quantifier	Quelques études portant avant tout sur la psychose du post-partum
Tentative de suicide ou idée suicidaire	3	Probablement important	Quelques études de cohorte principalement rétrospectives ou issues de bases de données administratives
Comportements maternels à risque (par exemple, alcool, tabac, mauvais suivi obstétrical, isolement social)	3	Important	
Avortement spontané	3	Probablement limité	Etudes de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Pré-éclampsie	3	Probablement limité	
Prématurité	3 → 2	Au plus limité	Nombreuses données; études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Petit poids de naissance	3 → 2	Au plus limité	
Faible score d'Apgar (1 et 5 min)	3	Probablement limité	Etudes de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Admission aux soins intensifs de néonatalogie	3	Probablement limité	
Diminution du taux d'allaitement	3	Probablement modéré	Absence d'étude tenant compte de l'impact de la prise d'antidépresseurs
Altération du développement neurocomportemental	3	Probablement modéré	

de prématurité (RR: 1,13; IC 95%: 1,06-1,21) et de petit poids de naissance (RR: 1,18; IC 95%: 1,07-1,3) chez des enfants nés de femmes dépressives traitées ou non traitées.⁶ Grigoriadis et coll. ont également rapporté un risque augmenté de prématurité (OR: 1,37; IC 95%: 1,04-1,81), ainsi qu'une réduction significative du taux d'initiation de l'allaitement (OR: 0,68; IC 95%: 0,61-0,76), mais aucune association avec l'âge gestationnel et le poids de naissance.⁷ La lecture de ces derniers résultats en valeur absolue suggère un effet modéré (-0,19 semaine et -19,53 g respectivement).⁷ Les auteurs ont constaté une grande hétérogénéité dans les études retenues et ont souligné qu'une grande partie d'entre elles représentent de larges cohortes initialement non conçues pour la mesure des issues investiguées. Ainsi, l'ajustement pour d'éventuels facteurs confondants n'est pas toujours possible (par exemple, niveau socio-économique, consommation d'alcool ou de tabac, traitements antidépresseurs).

Aucune association n'est retenue pour l'heure entre la dépression et plusieurs autres issues défavorables telles que les avortements spontanés,⁸ la prééclampsie, l'admission aux soins intensifs néonataux ou les scores d'Apgar à 1 et 5 min (tableau 1).⁷

Les conséquences à court, moyen et long termes de la psychopathologie maternelle sur l'enfant sont actuellement reconnues même si elles restent encore mal étudiées. La dépression du post-partum a été associée à une augmentation de la prévalence des troubles émotionnels et du comportement chez l'enfant, à un ralentissement du développement cognitif et de l'acquisition du langage ou à une diminution du QI (tableau 1).^{9,10} Parmi les causes invoquées à ces troubles, un attachement mère-enfant compromis par la maladie est souvent cité.

Efficacité des traitements de la dépression durant la grossesse

L'American Psychiatric Association (APA) et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommandent la psychothérapie comme traitement de première intention en cas de dépression légère à modérée et un traitement pharmacologique seul ou combiné à la psychothérapie dans les cas de dépression aiguë sévère ou lors de persistance des symptômes. Ces recommandations reflètent les résultats de méta-analyses dans lesquelles l'efficacité des ISRS était corrélée à la sévérité de la maladie.¹¹ Une amélioration clinique significative a pu être observée avec les ISRS versus placebo chez les patients souffrant de dépression sévère, cette amélioration était toutefois plus limitée chez les patients souffrant de dépression légère à modérée (tableau 2).

Comme pour la plupart des traitements pharmacologiques, les ISRS ne bénéficient pas de larges essais randomisés évaluant leur efficacité chez la femme enceinte. Si les rares données disponibles suggèrent une certaine efficacité des ISRS dans cette population, il est difficile d'en quantifier la portée (tableau 2). Dans une petite étude randomisée contrôlée par placebo, une diminution du taux de récurrences de dépression du post-partum ainsi qu'un délai augmenté jusqu'à la réapparition des symptômes ont été observés dans le groupe traité par sertraline (collectif de quatorze femmes enceintes connues pour des antécédents de dépression du post-partum).¹² Une autre étude a permis d'observer un risque augmenté de récurrences chez les femmes souffrant de troubles dépressifs majeurs et interrompant leur traitement au diagnostic de la grossesse par rapport à celles poursuivant leur traitement pendant la grossesse (RR: 5,0; IC 95%: 2,8-9,1).¹³

TABLEAU 2

Effacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et niveaux de preuves associés

* Niveaux de preuves: 1 = revue systématique d'essais contrôlés randomisés; 2 = essai contrôlé randomisé ou étude observationnelle avec effet marqué; 3 = essai contrôlé non randomisé ou étude de cohorte prospective; 4 = série de cas, étude cas-témoin ou étude de cohorte rétrospective; 5 = raisonnements basés sur des mécanismes (classification selon: OCEBM Levels of Evidence Working Group. «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Effacité des ISRS	Niveaux de preuves*	Effets suggérés	Remarques
Population générale	1	Modéré et probablement corrélé à la sévérité de la maladie	Nombreuses études contrôlées randomisées
Femmes enceintes	3	Probablement modéré et corrélé à la sévérité de la maladie	Petit nombre d'études de cohorte évaluant le risque de rechute pendant la grossesse après l'arrêt ou la continuation du traitement ISRS

Finalement, il est important de relever que les schémas posologiques développés pour la population générale sont appliqués chez la femme enceinte sans aucune adaptation. Les changements physiologiques liés à la grossesse entraînent pourtant des modifications pharmacocinétiques (par exemple, volume de distribution augmenté, activité des cytochromes P450 modifiée, filtration glomérulaire augmentée) pouvant se traduire par une diminution des concentrations plasmatiques maternelles. En pratique, cette réduction physiologique a été observée pour divers médicaments dont les ISRS et nécessite pour d'autres classes thérapeutiques une adaptation posologique pendant la grossesse (par exemple, lithium, certains antiépileptiques).

RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DES ISRS DURANT LA GROSSESSE

Avortements spontanés et malformations congénitales

Une légère augmentation du risque d'avortements spontanés a été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature chez les femmes sous ISRS (tableau 3).¹⁴ Néanmoins, la majorité de ces études ne bénéficiait pas d'un groupe contrôle malade, ce qui rend l'interprétation de ces résultats difficile.

De nombreuses études ont investigué la possibilité d'un effet tératogène des ISRS. Selon les données d'une méta-analyse publiée récemment, les antidépresseurs en général ne seraient

TABLEAU 3

Complications à court et long termes pour la mère et l'enfant liées à une exposition in utero aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et niveaux de preuves associés

* Niveaux de preuves: 1= revue systématique d'essais contrôlés randomisés; 2 = essai contrôlé randomisé ou étude observationnelle avec effet marqué; 3 = essai contrôlé non randomisé ou étude de cohorte prospective; 4 = série de cas, étude cas-témoin ou étude de cohorte rétrospective; 5 = raisonnements basés sur des mécanismes; → majoration si existence d'une méta-analyse (classification selon: OCEBM Levels of Evidence Working Group. «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Complications maternelles, fœtales ou néonatales	Périodes critiques	Niveaux de preuves*	Événements indésirables	Remarques
Prématurité	Probablement limitée aux 2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse	3 → 2	Au plus limité	Plusieurs études avec groupe contrôle malade; études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Petit poids de naissance	Probablement limitée aux 2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse	3 → 2	Au plus limité	
Avortement spontané	1 ^{er} trimestre	3	Probablement limité	Peu d'études avec groupe contrôle malade; études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Prééclampsie	Probablement limitée aux 2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse	3	Probablement limité	
Hémorragie du post-partum	3 ^e trimestre	3	Probablement limité	
Malformation majeure	1 ^{er} trimestre	3 → 2	Au plus limité	Plusieurs études avec groupe contrôle malade; études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Malformation cardiaque	1 ^{er} trimestre	3 → 2	Au plus modéré mais faible risque absolu	
Faible score d'APGAR (1 min et 5 min)	Fin de grossesse	3 → 2	Au plus limité	
Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né	Après 20 semaines de grossesse	3	Au plus modéré mais faible risque absolu	Études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Troubles de l'adaptation néonatale	Fin de grossesse	3 → 2	Important	Nombreuses données
Admission aux soins intensifs de néonatalogie	Fin de grossesse	3	Important	Études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues
Altération du développement neuro-comportemental	1 ^{er} au 3 ^e trimestre de grossesse	3	Probablement limité	Quelques études avec groupe contrôle malade
Troubles du spectre autistique	1 ^{er} au 3 ^e trimestre de grossesse	3	Probablement limité	Données limitées; études de cohorte ou issues de bases de données administratives souvent initialement conçues pour mesurer d'autres issues

pas associés à une augmentation du risque global de malformations congénitales après ajustement (**tableau 3**).¹⁵ Pour les ISRS plus spécifiquement, l'augmentation du risque de malformation cardiaque après exposition à la paroxétine au premier trimestre a fait l'objet de nombreuses études avec des résultats discordants (**tableau 3**). Si une augmentation du risque de malformation cardiaque a été observée à plusieurs reprises avec la paroxétine,^{15,16} l'intervalle de confiance de toutes les associations mesurées se situait proche de 1 suggérant un effet modeste. La possibilité d'un biais de détection ou d'indication ne peut par ailleurs pas être exclue. Certains auteurs rapportent, par exemple, que les patientes sous ISRS avaient plus souvent recours aux ultrasons pendant la grossesse ou à une échographie cardiaque de leur enfant après la naissance.¹⁶ Les résultats d'une récente étude populationnelle danoise, observant une augmentation du risque de malformation cardiaque similaire dans le groupe exposé aux ISRS que dans un groupe contrôle de patientes dépressives sans traitement, corroborent la piste des biais.¹⁷ A noter encore que d'autres ISRS ont été associés à une augmentation du risque de malformation cardiaque, notamment la fluoxétine. Quoiqu'il en soit, l'augmentation du risque malformatif cardiaque sous paroxétine reste limitée et correspond en valeur absolue à une augmentation d'environ 0,5% comparé au risque malformatif de base de 0,8%, avec des anomalies souvent asymptomatiques ou de résolution spontanée. C'est pourquoi, la

majorité des auteurs s'accordent à dire actuellement que si la paroxétine présente un avantage avéré par rapport aux autres options, sa poursuite pendant la grossesse n'est pas formellement contre-indiquée (**figure 1**).

Prééclampsie et hémorragie du post-partum

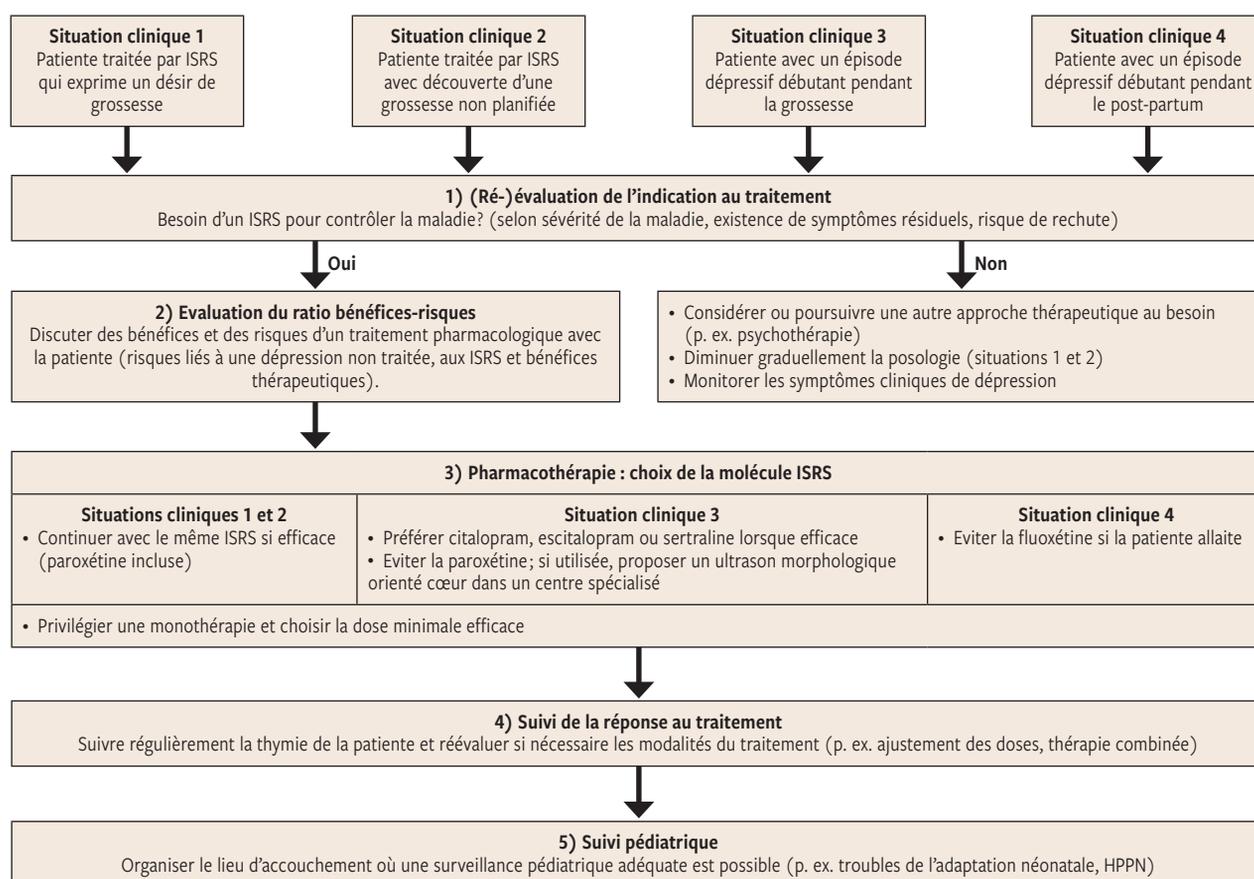
Une association modeste a été observée entre l'utilisation d'antidépresseurs (non significative avec les ISRS) entre les dix et vingtième semaines de grossesse et un risque augmenté de prééclampsie,¹⁸ et entre leur utilisation à l'approche du terme et un risque augmenté d'hémorragie du post-partum (**tableau 3**).¹⁹ En plus de l'importance clinique limitée de ces différences observées, les données disponibles ne permettent pas pour l'heure de discriminer l'effet imputable à certains facteurs confondants (par exemple, maladie sous-jacente).

Prématurité et petit poids de naissance

Trois récentes méta-analyses ont évalué l'impact de la prise d'antidépresseurs (tricycliques, ISRS et IRSN (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline)) sur le risque de prématurité et de petit poids de naissance, arrivant à des conclusions souvent comparables (**tableau 3**). Huang et coll.²⁰ et Huybrechts et coll.²¹ ont observé un risque augmenté de prématurité (RR: 1,69; IC 95%: 1,52-1,88 et OR: 1,53; IC 95%:

FIG 1 Recommandations pratiques pour l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pendant la grossesse et le post-partum

HPPN: hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né.



1,4-1,66 respectivement) ainsi que de petit poids de naissance (RR 1,44; IC 95%: 1,21-1,7),²⁰ alors que Ross et coll. ont observé avant ajustement, en plus du risque de prématurité augmenté (OR: 1,55; IC 95%: 1,38-1,74), une légère diminution du poids de naissance (-74 g; IC 95%: -117 g à -31 g).²² Cette dernière méta-analyse avance également une association entre la prise d'antidépresseurs pendant la grossesse et une diminution de l'âge gestationnel ou des scores d'Apgar à 1 et 5 min (**tableau 3**).²² Ces différences étaient toutefois faibles en valeur absolue (-0,5 semaine pour l'âge gestationnel; -0,4 et -0,2 points pour les scores d'Apgar à 1 et 5 min respectivement). Les trois auteurs rapportent une grande hétérogénéité des études retenues dans leurs méta-analyses.

Hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né

L'utilisation des ISRS durant la seconde moitié de la grossesse a été associée la première fois à un risque augmenté d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN) dans une étude sortie en 2006, conduisant la Food and Drug Administration (FDA) à publier une alerte (**tableau 3**). Plusieurs études publiées depuis ont montré des résultats contradictoires, ne tenant pas toujours compte des facteurs de risque connus de l'HPPN comme la prématurité, l'obésité maternelle, les malformations congénitales, l'aspiration du méconium ou encore la césarienne effectuée avant travail.²³ L'autorité de surveillance américaine a modifié sa position depuis, admettant que les données disponibles ne permettaient pas de conclure. L'HPPN représente une affection cardiopulmonaire rare mais grave avec une mortalité de 10 à 20% qui touche jusqu'à environ 0,2% des nouveau-nés.²⁴ Si cette association venait à être vérifiée, le risque serait, selon une récente méta-analyse, doublé après exposition in utero à un traitement ISRS en deuxième partie de grossesse (OR: 2,50; IC 95%: 1,32-4,73).²⁴ A l'heure actuelle, aucun cas de décès suite à une HPPN développée après exposition in utero à un traitement ISRS n'a été rapporté.

Troubles de l'adaptation néonatale

Jusqu'à un tiers des nouveau-nés exposés jusqu'à la naissance à un ISRS développent, dans les heures ou les jours qui suivent leur naissance, un syndrome néonatal (**tableau 3**), le plus souvent transitoire et peu sévère, ne nécessitant pas de prise en charge particulière.²⁵ Ce syndrome se compose le plus fréquemment de troubles comportementaux (irritabilité, somnolence, agitation), moteurs (troubles du tonus, trémulations, hyperréflexie), respiratoires (congestion nasale, tachypnée) et gastro-intestinaux (vomissements, diarrhées et troubles de la succion) accompagnés parfois de pleurs incessants. Rarement, des symptômes plus sévères tels que hypoglycémie, dysrégulation thermique, voire convulsions s'ajoutent à ce tableau. L'étiologie de ces signes n'est pas clairement élucidée mais les causes les plus souvent avancées sont le sevrage aux ISRS et la toxicité sérotoninergique. Indépendamment du mécanisme exact, la prise en charge des nouveau-nés exposés aux ISRS consiste principalement à l'application de mesures non spécifiques (par exemple, allaitement sur demande, manipulations avec précaution, emmaillotement, contact peau contre peau entre mère et bébé) et à un traitement symptomatique en cas de signe sévère. En raison de ce syndrome, il a été longtemps recommandé de diminuer, voire d'interrompre

le traitement au troisième trimestre de la grossesse. A l'heure actuelle, il est largement admis que le risque important de décompensation de la maladie maternelle, en particulier dans cette période de fragilité que constituent la fin de grossesse et la période du post-partum, justifie rarement l'arrêt du traitement en fin de grossesse.²⁶

Neurodéveloppement et autres risques à long terme

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans la régulation de divers processus tels que l'humeur, l'appétit, le sommeil, la sexualité, la douleur ou encore les fonctions motrices.²⁷ Malgré des données pour la plupart rassurantes, l'impact clinique des médicaments ISRS sur les processus neurodéveloppementaux reste pour l'heure encore relativement peu étudié (**tableau 3**). La majorité des travaux suggèrent que les enfants exposés in utero n'ont pas de différence significative jusqu'à l'âge de 6 ans en termes d'humeur, de tempérament, d'intelligence, de comportement ou de fonctions cognitives.²⁷ Certains travaux évoquent cependant un risque d'altération de la réponse à la douleur, de diminution de la qualité des mouvements généraux ou de ralentissement du développement psychomoteur.²⁸ Comme la dépression maternelle elle-même a été associée à un développement intellectuel et langagier lacunaire comparativement aux enfants de mères non déprimées, un biais par indication ne peut être exclu.²⁹ Par conséquent, si les données actuelles sont dans leur ensemble rassurantes, des cohortes plus larges, permettant d'intégrer l'effet de la maladie sous-jacente, sont nécessaires pour pouvoir exclure tout risque à long terme.

Une association entre un risque accru de troubles du spectre autistique et l'exposition aux ISRS in utero a été rapportée la première fois en 2011. Toutefois, cette association n'a pas été retrouvée dans une large étude populationnelle danoise dont la puissance permettait d'exclure une augmentation de 61% du risque relatif.³⁰ S'il n'est pas possible pour l'heure d'exclure une association limitée, il est difficile de discriminer l'effet imputable aux antidépresseurs de ceux de certains facteurs confondants (par exemple, maladie sous-jacente).

EN PRATIQUE

L'incertitude liée à l'interprétation difficile des données de sécurité disponibles et l'absence de données probantes concernant l'efficacité poussent souvent les professionnels de santé à adopter une prudence extrême. Il n'est pas rare de constater que des patientes souffrant de troubles dépressifs sévères ne reçoivent pas d'ISRS ou à des doses infrathérapeutiques par peur des potentiels effets délétères pour l'enfant à naître. Paradoxalement, la forte prévalence de prescription rapportée dans la littérature soulève la question d'une possible prescription abusive. Dans ce contexte, il est légitime de se demander combien de patientes qui bénéficieraient d'un ISRS reçoivent effectivement le traitement et combien sous ISRS en bénéficient réellement.

En pratique, la prescription d'un médicament antidépresseur chez une femme enceinte doit toujours reposer sur une évaluation clinique soigneuse afin de distinguer les pathologies dépressives caractérisées, nécessitant un traitement spécifique.

que, de symptômes dépressifs isolés, souvent transitoires, qui ne justifient pas obligatoirement une mesure thérapeutique médicamenteuse.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, son utilisation devrait reposer sur les principes suivants:

- selon les données probantes disponibles, les risques associés aux ISRS pendant la grossesse sont presque toujours limités et pour la plupart difficiles à distinguer de ceux inhérents à la pathologie.
- Un traitement antidépresseur nécessaire ne devrait pas être interrompu abruptement. En plus du risque de sevrage, il est démontré qu'un traitement de consolidation pendant quatre à six mois après la disparition des symptômes réduit le risque de rechute.
- Aucun ISRS n'est formellement contre-indiqué pendant la grossesse. Le choix doit avant tout se porter sur une molécule ainsi qu'une dose efficace afin d'éviter une exposition inutile.
- Une prise en charge pluridisciplinaire coordonnée permet un discours commun.
- Il est important de suivre régulièrement la réponse au traitement et d'adapter la posologie si nécessaire.
- Il est primordial de favoriser l'adhésion thérapeutique en informant la patiente clairement des bénéfices attendus et des risques encourus, tout en rappelant que les nombreuses sources d'informations accessibles (par exemple sur internet) ne sont pas toujours de bonne qualité.
- L'organisation du lieu d'accouchement doit permettre une surveillance pédiatrique adéquate après l'accouchement (risque de troubles de l'adaptation néonatale ou de HPPN).

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

STRATÉGIE DE RECHERCHE ET CRITÈRES DE SÉLECTION

- Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche Pubmed des articles publiés en anglais dans le domaine du traitement de la dépression pendant la grossesse jusqu'à décembre 2014. Les mots-clés principaux ont été: *pregnancy/pregnant, depression/depressive, antenatal/prenatal, postnatal/postpartum, SSRI/selective serotonin reuptake inhibitor/antidepressant, psychotherapy, abortion/miscarriage, pre-eclampsia, malformation/anomaly/defect, growth retardation/growth restriction, preterm/premature/gestational age, birth weight, postpartum haemorrhage, neonatal abstinence syndrome/neonatal adaptation/neonatal withdrawal syndrome, pulmonary hypertension et autism*. Les articles représentant le meilleur niveau de preuves dans leur catégorie de risques ou de bénéfices ont été inclus dans la liste des références.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les nombreuses données disponibles dans la littérature font des antidépresseurs ISRS l'une des classes médicamenteuses les mieux étudiées durant la grossesse
- Selon les données probantes disponibles, les risques associés à l'utilisation des ISRS pendant la grossesse sont presque toujours limités et pour la plupart difficiles à distinguer de ceux inhérents à la pathologie
- La décision de proposer un traitement antidépresseur chez une patiente enceinte repose sur une évaluation balance bénéfices-risques individualisée
- Lorsqu'un traitement pharmacologique est nécessaire, le choix doit se porter sur une molécule et un schéma thérapeutique efficaces afin d'éviter une exposition in utero inutile

1 Gavin NI, et al. Perinatal depression: A systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005;106:1071-83.
 2 Mitchell AA, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:51.
 3 Barr JA, Beck CT. Infanticide secrets: Qualitative study on postpartum depression. *Can Fam Physician* 2008;54:1716-7.
 4 Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Ment Health* 2005;8:77-87.
 5 Pajulo M, et al. Antenatal depression, substance dependency and social support. *J Affect Disord* 2001;65:9-17.
 6 ** Grote NK, et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1012-24.
 7 ** Grigoriadis S, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:e321-41.
 8 Nelson DB, et al. The effect of depressive symptoms and optimism on the risk of spontaneous abortion among innercity women. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:569-76.
 9 Deave T, et al. The impact of maternal depression in pregnancy on early child

development. *BJOG* 2008;115:1043-51.
 10 Barker ED, et al. The contribution of prenatal and postnatal maternal anxiety and depression to child maladjustment. *Depress Anxiety* 2011;28:696-702.
 11 Fournier JC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
 12 Wisner KL, et al. Prevention of postpartum depression: A pilot randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2004;161: 1290-2.
 13 Cohen LS, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295:499-507.
 14 Nikfar S, et al. 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* 2012;20:75.
 15 Grigoriadis S, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: Is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:e293-308.
 16 Bar-Oz B, et al. Paroxetine and congenital malformations: Meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007;29:918-26.
 17 Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Avorn J. Antidepressant use in pregnancy

and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014;371:1168-9.
 18 Palmsten K, et al. Antidepressant use and risk for preeclampsia. *Epidemiology* 2013;24:682-91.
 19 Palmsten K, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: Cohort study of low income women in the United States. *BMJ* 2013;347:f4877.
 20 Huang H, et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:13-8.
 21 Huybrechts KF, et al. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e92778.
 22 Ross LE, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013;70:436-43.
 23 Wilson KL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 2011;28:19-24.
 24 ** Grigoriadis S, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:f6932.

25 Levinson-Castiel R, et al. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:173-6.
 26 Warburton W, Hertzman C, Oberlander TF. A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121: 471-9.
 27 Gentile S, Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: A systematic review. *J Affect Disord* 2011;128:1-9.
 28 Casper RC, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003;142:402-8.
 29 ** Nulman I, et al. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry* 2012;169:1165-74.
 30 Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med* 2013;369:2406-15.

* à lire
 ** à lire absolument