

2021-2022

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Antidépresseurs et femme en âge de procréer : prend-on des risques ?

Évolution du suivi des recommandations entre
2019 et 2021 dans un établissement public de
santé mentale

TOURE Soumma

Né le 16/09/1995 à Bamako (99)

Sous la direction de Mme ARMAND-BRANGER Sophie

Membres du jury

Olivier DUVAL | Président

Sophie ARMAND-BRANGER | Directeur

Denis SERAPHIN | Membre

Alexandre BEHUE | Membre

Soutenue publiquement le :
14 novembre 2022



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné(e) Soumma Touré
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant(e) le **25/10/2022**

REMERCIEMENTS

A monsieur Olivier DUVAL, professeur des universités et président de thèse

Pour avoir accepté de présider cette thèse ainsi que pour vos enseignements de grande qualité.

À madame Sophie ARMAND-BRANGER, directrice de thèse

Pharmacien Praticien Hospitalier du CESAME

Pour m'avoir encadré au cours de mon externat et accompagné tout au long de ce projet. Votre implication, votre disponibilité et vos conseils avisés m'ont grandement aidé dans la réalisation de ce travail.

À monsieur Denis SÉRAPHIN, professeur des universités

Pour me faire l'honneur de juger ce travail et pour votre disponibilité. Pour votre encadrement et votre engagement auprès des étudiants et de la filière industrie. Pour vos enseignements de grande qualité.

À monsieur Alexandre BEHUE, membre du jury

Pour me faire l'honneur de juger ce travail et pour votre disponibilité.

À ma famille et mes proches

Pour votre amour et votre soutien depuis toujours



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

Mise à jour 25/10/22



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérard	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERNEROLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

Mise à jour 25/10/22



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine

Mise à jour 25/10/22



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIQUE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

Mise à jour 25/10/22

Table des matières

Liste des abréviations.....	9
Liste des annexes	9
Liste des figures	9
Liste des tableaux.....	9
I. Introduction	11
II. Objectifs.....	14
III. Matériels et méthodes	14
IV. État de la science	15
V. Enquête observationnelle au Centre de Santé Mentale Angevin.....	22
VI. Interprétation	29
VII. Limites	31
VIII. Conclusion	32
IX. Bibliographie.....	33
X. Annexes	39

Liste des abréviations

ATD	Antidépresseurs
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CESAME	Centre de Santé Mentale Angevin
CRAT	Centre de Référence des Agents Tératogènes
DIP	Dossier Informatisé Patient
HPPN	Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né
IRSNA	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
TDAH	Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité
TDM	Troubles musculosquelettiques
TS	Tentative de suicide
TSA	Troubles du Spectre Autistique

Liste des annexes

Annexe 1 : Prévalences et évolutions des indicateurs de santé mentale et des problèmes de sommeil (% pondérés). Enquête CoviPrev, France métropolitaine, mars 2021

Annexe 2 : Complications à court terme pour l'enfant liées à une exposition in utero aux ISRS

Annexe 3 : Généralité sur l'utilisation des antidépresseurs au cours de la grossesse – Fiches d'information à l'attention des prescripteurs du CESAME

Annexe 4 : Grade des recommandations en fonction du niveau de preuve scientifique fourni par la littérature selon la HAS

Liste des figures

Figure 1 : Progression développementale, sensibilité aux tératogènes et perte fœtale (Modifié de : Keith Moore, The Developing Human : Clinically Oriented Embryology, 3rd Ed., W.B. Saunder Co. : Philadelphia, PA, 1983.)

Figure 2 : Répartition des prescriptions d'antidépresseurs renseignées dans le DIP au sein des échantillons 1 et 2

Figure 3 : ISRS prescrits en fonction de l'échantillon.

Figure 4 : Répartition des prescriptions de contraceptifs renseignées dans le DIP au sein des échantillons 1 et 2

Figure 5 : Répartition des dispositifs de contraception renseignés dans le DIP chez les femmes de 20 à 40 ans sous ATD en fonction de l'échantillon

Liste des tableaux

Tableau 1 : Antidépresseurs recommandés par le CRAT au cours de la grossesse

Tableau 2 : Nombre de publications disponibles sur PubMed en fonction des mots clés et de l'année de publication

Tableau 3 : Tableau de contingence, dénombrement observé avec totaux

Tableau 4 : Tableau de contingence (homogénéité des échantillons), dénombrement attendu avec totaux

Tableau 5 : Préparation du calcul (homogénéité des échantillons)

Tableau 6 : Tableau de contingence (prescriptions d'antidépresseurs), dénombrement observé avec totaux

Tableau 7 : Tableau de contingence (prescriptions d'antidépresseurs), dénombrement attendu avec totaux

Tableau 8 : Préparation du calcul (prescriptions d'antidépresseurs)

Tableau 9 : Tableau de contingence (classes d'antidépresseurs prescrites), dénombrement observé avec totaux

Tableau 10 : Tableau de contingence (classes d'antidépresseurs prescrites), dénombrement attendu avec totaux

Tableau 11 : Préparation du calcul (classes d'antidépresseurs prescrites)

Tableau 12 : Proportion d'ISRS prescrits en fonction de l'échantillon.

Tableau 13 : Tableau de contingence (prescriptions de contraceptifs), dénombrement observé avec totaux

Tableau 14 : Tableau de contingence (prescriptions de contraceptifs), dénombrement attendu avec totaux

Tableau 15 : Préparation du calcul (prescriptions de contraceptifs)

I. Introduction

La dépression clinique, également appelée trouble dépressif majeur (TDM), est un trouble mental courant qui affecte 280 000 000 de personnes [1] à l'échelle mondiale. L'un des facteurs contributif identifié est la grossesse. Au cours de cette période la dépression a été observée avec une prévalence de 7,4% au cours du premier trimestre et pouvant atteindre 12,0 et 12,8% au cours des deuxième et troisième trimestres. Cette prévalence continue d'augmenter la première année après l'accouchement [2].

La dépression maternelle non traitée peut avoir des conséquences néfastes pour la patiente et sa progéniture. De plus, un arrêt brutal des médicaments psychotropes pendant la grossesse peut également être associé à des effets indésirables physiques et psychologiques pour la future mère, notamment une fréquence élevée de rechute des troubles dépressifs.

La prise en charge thérapeutique la plus couramment utilisée et la plus efficace semble être l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec 3 à 5 % de prescription chez les femmes au cours de leur grossesse [2]. La plupart des médicaments psychotropes affectent cependant le système sérotoninergique et catécholaminergique et sont connus pour traverser la barrière placentaire, affectant ainsi éventuellement l'embryon et le fœtus en développement.

Les effets possibles de la dépression maternelle et de son traitement pendant la grossesse sont des questions d'une importance majeure en tératologie clinique.

Les femmes enceintes et les nouveau-nés sont considérés comme une population dite, vulnérable. Ils sont de ce fait souvent exclus de la recherche, même lorsqu'il est possible qu'ils bénéficient de l'intervention de l'étude. Les objections présentées incluent la vulnérabilité des femmes enceintes, leur pharmacocinétique altérée et le risque d'effets indésirables, avec la nécessité d'équilibrer les risques et les avantages de la participation à la recherche pour la mère et le fœtus ou l'embryon. Bien que les objections soient recevables, le fait de ne pas inclure cette population dans des études, amplifie ce qui devrait être un risque soigneusement contrôlé, repoussant ce risque dans le cadre de la pratique clinique. Sans des études ciblées, le clinicien doit prendre des décisions de traitement pour ses patientes enceintes avec des preuves limitées d'efficacité et de sécurité. La recherche impliquant ces femmes est donc nécessaire pour leur fournir un traitement efficace au cours de la grossesse, promouvoir la sécurité fœtale et réduire les dommages évitables résultant de soins sous-optimaux [3].

Dans l'article : *Dépakine : la responsabilité de Sanofi reconnue par la justice* publié le 06 janvier 2022 sur le site Le Monde (<https://www.lemonde.fr/>) nous pouvons lire :

« Dans une décision rendue le mercredi 5 janvier 2022, le tribunal de Paris estime que le laboratoire SANOFI n'a pas informé les femmes enceintes des risques de malformations et de troubles neurodéveloppementaux que la Dépakine® faisait courir à leurs futurs enfants.

Sanofi a « commis une faute en manquant à son obligation de vigilance et à son obligation d'information » sur les risques pour le fœtus qu'impliquait la prise de cet antiépileptique chez la femme enceinte. Il est aujourd'hui établi que ce médicament, commercialisé depuis 1967, augmente le risque de malformations congénitales (cœur, reins, membres, doigts, visage, etc.) et de troubles neurodéveloppementaux (retard de

langage, trouble du spectre de l'autisme, etc.) chez les enfants de femmes en ayant consommé durant leur grossesse. Selon des estimations de l'Assurance-maladie et de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), le valproate de sodium, principe actif de la Dépakine®, serait responsable de malformations chez 2 150 à 4 100 enfants, et de troubles neurodéveloppementaux chez 16 600 à 30 400 d'entre eux (chiffres contestés par Sanofi). » [4]

Cette affaire a eu pour conséquence une augmentation de l'intérêt scientifique du lien entre psychotropes et grossesse.

En France, l'observatoire national du suicide a pour objectif de recenser le nombre de tentative de suicide (TS) et le nombre de décès relié à ces dernières. En 2016 le constat est alarmant : 9 300 personnes décèdent à la suite des 200 000 TS. Ces chiffres font de la France un des pays européens recensant les plus forts taux de suicide. [5]

L'Inserm et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) ont conjointement mené une étude ayant pour objectif de mesurer séparément le coût économique du suicide et de la tentative de suicide (TS) en France sur l'année 2009. Cette mesure a été calculée en fonction du coût de deux grands agrégats : les coûts directs liés à la prise en charge dans les secteurs sanitaires et administratifs et les coûts indirects qui mesurent la perte de productivité engendrée par le suicide ou la TS pour la société. Pour 2009, les coûts directs s'élèvent à 1 219 161 852€ (dont 1 098 136 418€ pour le secteur sanitaire), et les coûts indirects à 8 599 660 747€, soit un coût total des suicides et TS en 2009 de près de 10 milliards d'euros. La répartition des coûts des suicides et TS pour 2009 était respectivement de 88% et 12% [6].

En mai 2020, la proportion de français âgés de plus de 15 ans présentant des pensées suicidaires ou des actes d'automutilation au cours de 15 jours précédents le recueil des données était de 3,8%. En 2019, elle était de 5,0%. Cette baisse de 1,2 points est statistiquement significative. Ce phénomène peut être éclairé par plusieurs analyses de données semblant indiquer que les gestes suicidaires n'ont pas augmenté, voire auraient baissé, lors du premier confinement de 2020 [7].

Cependant en novembre et décembre 2020, les demandes de soins pour stress, troubles anxieux ou dépressifs sont bien plus soutenues qu'avant l'épidémie de Covid-19 : 72 % des médecins généralistes estiment que ces demandes sont plus fréquentes qu'à l'ordinaire et 16 % que le nombre de ces consultations a augmenté de plus de 50 %. La tendance, observée lors de la première vague épidémique, s'accroît au fil du temps. Ces chiffres évoquent la possibilité de répercussions psychologiques persistantes. L'impact social et économique engendrés par le confinement ainsi que les mesures gouvernementales mises en place ont entraîné des souffrances marquées dans la population générale. Cette hypothèse est appuyée par l'augmentation de la prévalence des états dépressifs chez les jeunes, suite au premier confinement [8].

Entre mars 2020 et avril 2021 l'enquête CoviPrev a été réalisée à intervalles réguliers afin d'évaluer la santé mentale de la population française. L'évolution de cette santé mentale tend vers une dégradation avec des états anxieux et dépressifs identifiés chez 31% des personnes interrogées en vague 22 (15-17 mars 2021) (annexe 1).

Les données de cette enquête mettent en lumière un impact important sur le sommeil, la satisfaction de vie et une augmentation des pensées suicidaires (9% vs. 5% selon le Baromètre Santé 2017) [9].

Dans un second temps, les risques de suicide à long terme sont probablement plus étroitement liés aux conséquences économiques de la pandémie, notamment aux difficultés financières et au chômage. Une étude a étudié l'association entre la récession de 2008 et l'évolution du suicide dans 54 pays. Une augmentation de 3,3 % des suicides chez les hommes (mais pas chez les femmes) a été identifiée l'année suivante [10]. S'il est incontestable aujourd'hui que les tentatives de suicides sont en hausse chez les plus jeunes, il n'est pas encore possible d'établir les mêmes conclusions au sujet des suicides, les données concernant ces derniers n'ayant pas encore fait l'objet de publications [11].

C'est dans une optique d'amélioration de la prise en charge de la femme enceinte souffrant de troubles dépressifs qu'en 2019 nous avons travaillé sur l'évaluation des prescriptions d'ATD chez la femme en âge de procréer au CESAME (centre de santé mentale angevin), établissement public de santé mentale.

L'objectif de ce travail était de se baser sur les recommandations de la littérature concernant la prescription d'ATD chez la femme enceinte et de les transposer aux prescriptions d'ATD chez la femme en âge de procréer au CESAME. Cette transposition visait à dresser un état des lieux de la sécurité de prescription des ATD chez les femmes en âge de procréer en cas de découverte de grossesse fortuite au CESAME en 2019. Nous avons, dans un premier temps, identifié les femmes en âge de procréer ayant une prescription d'ATD afin de constituer notre échantillon principal. Dans un second temps nous avons classé les prescriptions d'ATD en fonction de leur famille puis nous avons comparé ces prescriptions aux recommandations alors en vigueur.

La majorité des ATD prescrits présentaient un risque tératogène et fœtotoxique non négligeable. Afin de sécuriser les prescriptions des femmes les plus susceptibles de débiter une grossesse, des fiches à destination des psychiatres, synthétisant pour chaque ATD les données de tératogénicité et de fœtotoxicité, ont été réalisées et diffusées dans l'établissement.

Deux ans après la réalisation de ce travail, face à l'augmentation des données de la littérature concernant l'utilisation des psychotropes au cours de la grossesse et à l'augmentation des troubles dépressifs en France suite aux vagues de confinement, nous avons décidé d'évaluer l'évolution des prescriptions d'ATD chez la femme en âge de procréer au CESAME entre 2019 et 2021.

II. Objectifs

Objectif principal : comparer la prise en charge médicamenteuse des troubles dépressifs chez la femme en âge de procréer au CESAME en 2019 et 2021 afin d'évaluer l'évolution de la sécurité de prescription.

- Critère de jugement : bibliographie (CRAT, HAS, PubMed)

Objectif secondaire : comparer la couverture contraceptive chez les femmes de 20 à 40 ans sous traitement ATD au CESAME entre 2019 et 2021 afin d'évaluer la sécurité de prescription d'ATD chez cette population potentiellement à désir de grossesse

- Critère de jugement : bibliographie (CRAT, HAS, PubMed)

III. Matériels et méthodes

Échantillon n°1 : femmes de 14 à 51 ans hospitalisées entre le 05/12/2018 et le 05/04/2019 avec une prescription d'antidépresseur.

Échantillon n°2 : femmes de 14 à 51 ans hospitalisées entre le 05/12/2020 et le 05/04/2021 avec une prescription d'antidépresseur.

Référentiels : Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT), HAS et revue bibliographique (PubMed : Pregnancy and antidepressant ; Pregnancy and SSRI ; Pregnancy and IRSN ; Pregnancy and clinical trials). Consultés entre le 01/10/2021 et le 01/12/2021.

Recherche dans le Dossier Informatisé Patient (DIP) d'un dispositif de contraception chez les femmes de 20 à 40 ans sous traitement ATD (population potentiellement à désir de grossesse).

Les pourcentages sont comparés avec la méthode du χ^2 .

Pour la comparaison des différents échantillons, les tests sont effectués avec un seuil de décision de $p < 0,01$.

IV. État de la science

1. Toxicités au cours de la grossesse

La période embryonnaire est caractérisée par la mise en place des organes (organogenèse) et le modelage de l'aspect extérieur de l'embryon (morphogenèse). Sa durée est fixée par les embryologistes à 8 semaines [12]. La majeure partie des malformations, dites congénitales, surviennent pendant le développement des organes. Au cours de cette période, l'embryon est très vulnérable à l'effet des médicaments, des radiations et des virus. Ainsi, une femme enceinte ne doit pas être vaccinée avec un virus vivant et ne doit prendre aucun médicament pendant cette période, à moins que cela ne soit essentiel pour sa santé. On parle à ce stade d'embryotoxicité.

La période fœtale est dévolue à la croissance et à la maturation du fœtus. Elle couvre les 7 derniers mois de la grossesse [12]. La majorité des organes est formée autour de la 10^e semaine après la fécondation (12 semaines de grossesse). Les exceptions sont le cerveau et la moelle épinière qui continuent à se former et se développer tout au long de la grossesse. Au cours de la période fœtale, les structures déjà formées grandissent et se développent. On parle à ce stade de foetotoxicité.

Les troubles neurologiques du développement sont, selon Stephen Brian Sulkes (spécialiste en pédiatrie développementale-comportementale et troubles neurodéveloppementaux) : « des maladies neurologiques qui affectent l'acquisition, l'assimilation ou l'application d'aptitudes ou d'ensembles d'informations spécifiques. Ils peuvent impliquer un dysfonctionnement de l'attention, la mémoire, la perception, le langage, la résolution de problèmes ou l'interaction sociale. Ces troubles peuvent être légers et faciles à prendre en charge à l'aide d'interventions éducatives et comportementales, ou peuvent être plus sévères et sont susceptibles de demander davantage d'assistance aux enfants qui en sont affectés » [13].

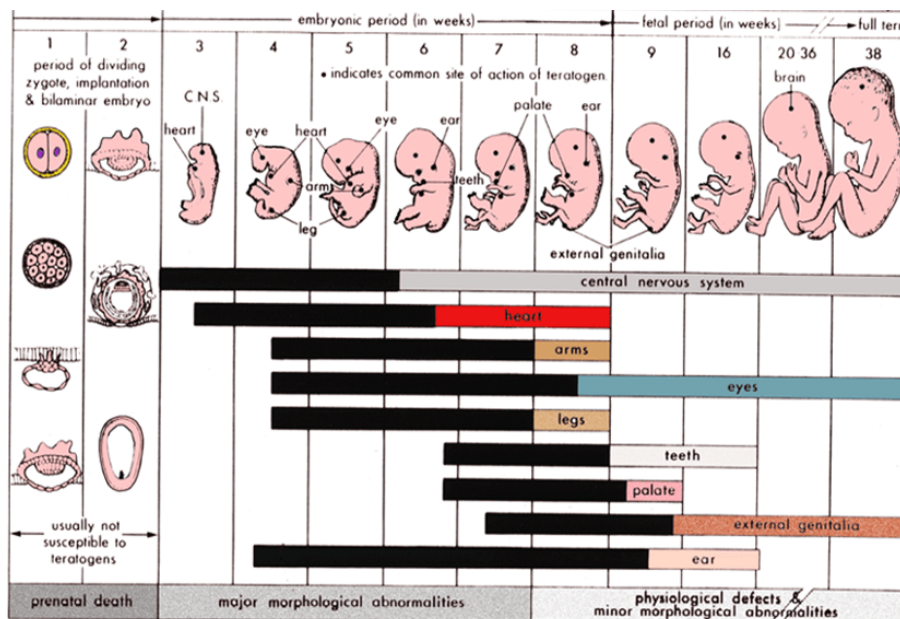


Figure 1 : Progression développementale, sensibilité aux tératogènes et perte fœtale

d'après la version modifiée de : Keith Moore, The Developing Human : Clinically Oriented Embryology, 3rd Ed., W.B. Saunder Co. : Philadelphia, PA, 1983.)

2. Risques liés à la prise en charge médicamenteuse d'un trouble dépressif chez la femme enceinte pour le fœtus, l'embryon et le nouveau-né

La sérotonine est essentielle au développement de toutes les cellules embryonnaires au début de l'organogenèse. Toute agression susceptible de perturber le processus de signalisation de la sérotonine peut donc entraîner une grande variété de malformations. Les preuves suggèrent cependant un risque généralement faible de malformations congénitales et plaident contre un effet tératogène substantiel des ISRS lors d'une utilisation au cours des second et troisième trimestres de grossesse [14]. La prudence est cependant recommandée lors de la prise de décisions quant à la poursuite ou l'arrêt du traitement pendant la grossesse. En effet, les cliniciens doivent être prudents lors de l'arrêt du traitement de maintien durant la grossesse. Dans une étude concernant l'arrêt d'un antidépresseur chez des femmes enceintes avec un antécédent de dépression, 69 % ont rechuté, comparé à 26 % chez celles qui ont maintenu leur traitement antidépresseur [15].

Les études concernant l'utilisation d'ATD au cours de la grossesse sont principalement des études rétrospectives. Les ISRS étant la classe d'ATD la plus prescrite dans cette population, la majorité des publications disponibles concerne cette classe thérapeutique. La classe des IRSNA, du fait d'un manque de recul et de données scientifiques concernant son utilisation au cours de la grossesse, n'est pas considérée comme un traitement de première intention par la littérature. Ces données ne seront donc pas détaillées dans ce travail.

2.1. Risques de malformations congénitales

Une étude de cohorte québécoise publiée en 2017 constate que les enfants issus d'une grossesse où les femmes étaient traitées par inhibiteurs de la sérotonine au cours du premier trimestre (ISRS, IRSN et certains tricycliques) étaient plus à risque de présenter une malformation cardiaque, musculosquelettique, crânio-faciale, digestive et respiratoire [16].

En 2018, une revue systématique et une méta-analyse d'étude de cohorte comprenant plus de 9 millions de naissances ont étudié le lien entre l'utilisation d'ISRS en début de grossesse et les malformations congénitales. Dans l'ensemble, l'utilisation d'ISRS était associée à un risque accru d'anomalies congénitales majeures globales et de malformations cardiaques congénitales. Wemakor et al, Oberlander et al et Ban et al ont également mis en évidence que l'utilisation d'ISRS en début de grossesse était associée à un doublement du risque de malformations cardiaques septales [14][17][18][19].

Anick Bérard, Jin-Ping Zhao et Odile Sheehy se sont intéressés à l'utilisation de la paroxétine au cours de la grossesse et ont conclu que cette utilisation était liée à l'augmentation du risque de malformations cardiaques et ventriculaires/défauts septaux auriculaires [16]. Plus précisément, la méta-analyse de Bérard et al. de 2016 [20], incluant 23 études, avait pour objectif d'actualiser le risque de malformations cardiaques associé à l'exposition d'une grossesse à la paroxétine. Cette méta-analyse montre que l'augmentation de la prévalence des malformations congénitales majeures et des malformations cardiaques était liée à une utilisation de la paroxétine

au cours du 1^e trimestre de grossesse indépendamment de la population étudiée. Ces résultats sont cohérents avec les études menées par Wurst et al ainsi que Furu et al [21][22].

En se basant sur ces résultats, la paroxétine ne doit pas être considérée comme un traitement de choix de première ligne pour initier un traitement antidépresseur lors d'une grossesse.

Une méta-analyse publiée en 2017 avait pour objectif d'étudier l'innocuité de l'utilisation de la fluoxétine pendant la grossesse et mieux comprendre la relation entre l'utilisation maternelle de ce médicament au cours du premier trimestre et les malformations congénitales chez les nourrissons. Parmi 1918 articles initialement identifiés, 16 études de cohorte ont été incluses. Les descendants de femmes exposées à la fluoxétine au cours du premier trimestre présentaient un risque statistiquement accru de malformations majeures, de malformations cardiovasculaires, malformations septales et malformations non septales avec une faible hétérogénéité chez les nourrissons [23].

En 2017, Kate Womersley, Katherine Ripullone et Mark Agius, expliquent que la littérature montre une forte association entre la paroxétine, la fluoxétine et les malformations congénitales. Ces associations étant cependant généralement non fondées concernant l'utilisation de sertraline et de citalopram. Ces ISRS devraient, selon eux, être les traitements de première intention de l'anxiété et de la dépression chez les femmes enceintes [24]. Ces données sont cohérentes avec celles exposées en 2013. Une méta analyse étudiant individuellement chaque ISRS au regard des malformations congénitales concluait que la fluoxétine et la paroxétine doivent être évitées au cours du premier trimestre et chez les personnes à risque de grossesse non planifiée [25].

En 2017 une méta-analyse s'est intéressée au lien entre l'utilisation de la sertraline au cours du premier trimestre de grossesse et au risque d'anomalies congénitales. Cette méta-analyse a suggéré un risque accru de malformations cardiovasculaires ainsi que de malformations septales auriculaires et/ou ventriculaires chez les nourrissons. Cependant, aucune association significative n'a été trouvée entre l'utilisation de la sertraline et d'autres anomalies congénitales [26]. La même année une autre méta-analyse s'intéresse au lien entre l'utilisation de citalopram au cours de la grossesse et au risque d'anomalies congénitales. D'après ces données, l'utilisation de citalopram au cours de la grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque de malformations congénitales [27].

La méta-analyse d'étude de cohorte de 2018 précédemment citée appuie les données recueillies en 2017 sur l'association de la sertraline et du citalopram aux malformations cardiovasculaires [14].

Concernant les malformations musculosquelettiques, une étude de cohorte basée sur la population au Québec, Canada, de 1998 à 2010, montre que les ISRS autres que la sertraline étaient associés à un risque accru de craniosténose et de malformations musculosquelettiques [28]. Selon l'étude d'Alwan et al. publiée en 2005, l'utilisation de la paroxétine ou du citalopram augmente de manière significative le risque d'anencéphalie et de craniosténose [29].

2.2. Risques sur l'adaptation néonatale et toxicité neurodéveloppementale

De nombreuses études ont ciblé les effets indésirables de l'exposition aux ISRS sur le fœtus en développement et ont indiqué un risque accru de syndrome d'adaptation néonatale médiocre ainsi qu'une probabilité significativement plus élevée d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) avec l'utilisation d'ISRS au cours de la seconde moitié de la grossesse [30][31].

L'utilisation d'ISRS au cours de la même fenêtre temporelle et d'ISRS au cours des 20 premières semaines de grossesse n'étaient, quant à eux, pas statistiquement associés au risque d'HPPN [32]. La signification clinique de l'HPPN est cependant modeste et probablement contrebalancée par les avantages potentiels du traitement de la dépression périnatale [31]. Selon certains résultats, la sertraline s'est classée comme la molécule susceptible d'avoir le plus faible risque d'HPPN par rapport à d'autres ISRS ; ceci suggère qu'elle pourrait avoir le meilleur profil d'innocuité pour une utilisation pendant la grossesse à cet égard [33].

Des risques de troubles neurologiques du développement ont également été notifiés et peuvent être classés en 2 catégories : les troubles transitoires connus et les troubles permanents qui restent encore à élucider. En mai 2019, une étude a montré que, pour près d'un tiers des nouveau-nés exposés aux ISRS, l'exposition peut induire des changements transitoires du comportement néonatal (mauvaise adaptation néonatale). Cette exposition peut également entraîner un léger retard moteur et des troubles du langage, mais ceux-ci restent transitoires également [34].

Concernant les troubles permanents des ISRS prénataux, de nombreux axes de recherche restent encore à élucider :

1. Les ISRS prénataux semblent affecter l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien induisant des changements épigénétiques [34].
2. L'exposition périnatale aux ISRS pourrait avoir un impact à long terme sur la neuroplasticité et le développement comportemental de la progéniture [35].
3. Le potentiel des médicaments antidépresseurs à provoquer une neuro-tératogénicité fonctionnelle et le développement de dysfonctionnements neurocomportementaux [36].

Les données sur l'association possible des ISRS prénataux et des troubles du spectre autistique (TSA) sont, quant à eux, incohérentes et semblent être liées au traitement prénatal ou à la dépression maternelle. Il existe actuellement des preuves insuffisantes d'une association entre les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) pendant la grossesse et le TSA chez la progéniture, en particulier lors du contrôle des éventuels facteurs de confusion. L'une des explications possibles relatives aux différences dans les résultats des études peut résider dans les dissemblances génétiques et épigénétiques entre les populations [34]. Les IRS peuvent avoir des effets épigénétiques, et les changements épigénétiques sont connus pour être associés aux TSA [37].

Étant donné que la dépression maternelle peut nuire au développement de l'enfant, il faut tenir compte du risque d'arrêt du traitement antidépresseur pour le fœtus et l'enfant. L'objectif serait de déterminer les doses

optimales de médicaments dans le milieu changeant de la grossesse afin de réduire au maximum le fardeau de la maladie et maintenir la rémission tout en minimisant les effets indésirables [38].

Pour faire progresser le traitement du trouble dépressif majeur pendant la grossesse, les chercheurs doivent formuler les questions de traitement en mettant l'accent sur les résultats optimaux et évaluer si les avantages à long terme l'emportent sur les risques à court terme. Cela nécessite de donner la priorité à une approche individualisée du traitement, de surveiller les symptômes pour mesurer l'efficacité et ajuster la dose ou le type de traitement si nécessaire pour maximiser l'efficacité [39].

3. Risques liés à un trouble dépressif non traité chez la femme enceinte pour le fœtus, l'embryon et le nouveau-né

Une revue systématique publiée en septembre 2015 avait pour objectif d'évaluer les effets à court et à long terme de l'exposition prénatale à des symptômes dépressifs maternels non traités. Quarante-trois articles sélectionnés ont révélé que la dépression gestationnelle non traitée et même les symptômes dépressifs pendant la grossesse peuvent avoir des effets indésirables sur le fœtus en développement (hyperactivité, rythme cardiaque fœtal irrégulier), les nouveau-nés (augmentation des niveaux de cortisol et de noradrénaline, diminution des niveaux de dopamine, altération des EEG, diminution du tonus vagal, stress/comportements de type dépressif et augmentation des taux de décès prématurés et d'admission en unité néonatale de soins intensifs) et des enfants (augmentation des niveaux de cortisol salivaire, problèmes d'intériorisation et d'extériorisation et adiposité centrale). En revanche, la relation entre la dépression gestationnelle et les risques accrus de prématurité et de faible poids à la naissance reste controversée. Dans ce contexte, lors de la prise de décisions cliniques, le corps médical doit mettre en balance les preuves croissantes suggérant les effets néfastes et prolongés chez la progéniture de la dépression prénatale non traitée avec les préoccupations émergentes des risques associés à l'exposition in utero aux antidépresseurs [40].

La dépression maternelle non traitée a également été associée à des troubles de la relation mère enfant. Cela se traduit, chez la maman, par un suivi médical médiocre, des comportements de négligence, une mauvaise alimentation et un taux plus élevé d'abus de substance. Pawlby et al. ont montré qu'elle multiplie par 4,7 le taux de dépression de l'enfant au moment de son adolescence [41]. Au cours de cette période, une association indépendante existe entre les symptômes de l'humeur maternelle prénatale et une légère augmentation des comportements criminels [40].

Une étude menée en milieu hospitalier montre que l'initiation d'un traitement antidépresseur plus de six mois après le début du premier épisode dépressif réduit les chances d'obtenir une rémission. Les résultats soulignent l'importance d'une reconnaissance et d'un traitement précoce des patients souffrants de dépression. Ce résultat a cependant été évalué rétrospectivement et sur des patients en hospitalisation complète ; les résultats ne peuvent pas être extrapolés aux patients ambulatoires [42].

Pour rappel, le principal risque d'une dépression non traitée ou mal traitée est un risque élevé de suicide. C'est le résultat le plus grave mais le plus réel d'une dépression non traitée ou sous-traitée. Toute personne qui exprime

des pensées ou des intentions suicidaires doit être prise en charge immédiatement. Sur un échantillon de 10 personnes décédant à la suite d'une TS, 70% présentaient des symptômes dépressifs, généralement non soignés. Le risque de TS étant majoré par la présence de troubles anxieux persistants [43].

4. Recommandations Centre de Référence des Agents Tératogènes ^[44]

Comme indiqué sur le site <https://www.lecrat.fr> consulté le 01/10/2021, le CRAT recommande les prises en charge suivantes :

« En prévision d'une grossesse

Programmer une consultation pré conceptionnelle pour :

- Reconsidérer l'opportunité d'une grossesse en cas de pathologie psychiatrique déséquilibrée et/ou de traitement psychotrope lourd
- Réévaluer le bien-fondé du traitement antidépresseur et apprécier l'intérêt d'une prise en charge non médicamenteuse
- Limiter autant que possible les associations de psychotropes
- Utiliser les posologies minimums efficaces nécessaires à l'équilibre maternel.

En cours de grossesse

- Ne pas arrêter brutalement un traitement par antidépresseur lors de la découverte d'une grossesse.
- Refaire le point sur la stratégie thérapeutique et apprécier l'intérêt d'une prise en charge non médicamenteuse. En effet, le bien-fondé de tout traitement chronique par antidépresseur en cours de grossesse doit être clairement établi.
- Si un traitement antidépresseur est justifié :
 - Ne pas hésiter à traiter efficacement une femme enceinte.
 - Utiliser les posologies minimums efficaces nécessaires à l'équilibre maternel, sans pour autant sous-doser.
 - Ne pas hésiter à augmenter les posologies si l'efficacité du traitement diminue en cours de grossesse (modifications pharmacocinétiques).
 - Ne pas diminuer de façon systématique les posologies avant l'accouchement.
 - Limiter autant que possible les associations de psychotropes et choisir de préférence un seul médicament par classe (1 seul antidépresseur et/ou 1 seul neuroleptique et/ou 1 seul anxiolytique ...).
 - Anticiper l'allaitement.

Rappelons qu'une pathologie dépressive maternelle non traitée peut avoir des répercussions sur le déroulement de la grossesse (prématurité, petit poids de naissance etc.) et l'établissement du lien mère-enfant.

Si un traitement est nécessaire en cours de grossesse, les antidépresseurs suivants peuvent être utilisés, quel que soit le terme de la grossesse » :

Famille	Antidépresseurs
ISRS	Citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline
IRSNA	Duloxétine et venlafaxine
Tricyclique	Amitriptyline et clomipramine
Autre	Mirtazapine

Tableau 1 : antidépresseurs recommandés par le CRAT au cours de la grossesse

5. Publications relatives à la grossesse, aux antidépresseurs et à la dépression

Année	SNRI and pregnancy	SSRI and pregnancy	Untreated depression	Depression and pregnancy	Depression
2010	8	67	175	676	18090
2011	2	68	165	728	19447
2012	8	103	193	869	21277
2013	12	115	180	960	23258
2014	9	92	202	1054	24401
2015	8	108	224	1220	25554
2016	18	119	197	1243	26348
2017	17	111	227	1298	27307
2018	9	88	240	1402	28946
2019	12	93	249	1527	30602
2020	12	79	220	1874	36130
2021	14	67	272	2008	42013

Tableau 2 : nombre de publication disponibles sur PubMed en fonction des mots clés et de l'année de publication.

Ce tableau, représente le nombre de publications PubMed en fonction de l'année de publication et des mots clés sélectionnés. On observe une augmentation des travaux relatifs à la dépression, la dépression au cours de la grossesse et la dépression non traitée avec des taux d'accroissement respectifs de 155%, 297% et 232% entre 2010 et 2021. Cette accélération objective l'intérêt scientifique croissant pour ces sujets.

Cette augmentation n'est cependant pas constatée vis-à-vis de l'utilisation d'ISRS ou d'IRSNA au cours de la grossesse. Le nombre de publications annuelles sur ces sujets reste constant depuis 2010. Cela se traduit par une augmentation et un enrichissement des connaissances mais ne montre pas d'engouement particulier autour de cet axe de recherche.

V. Enquête observationnelle au Centre de Santé Mentale Angevin

Comme indiqué en introduction, notre travail s'est basé sur la comparaison de prescription d'ATD sur 2 échantillons :

- Échantillon 1 (n_1 : 346) : femmes de 14 à 51 ans hospitalisées entre le 05/12/2018 et le 05/04/2019
- Échantillon 2 (n_2 : 364) : femmes de 14 à 51 ans hospitalisées entre le 05/12/2020 et le 05/04/2021

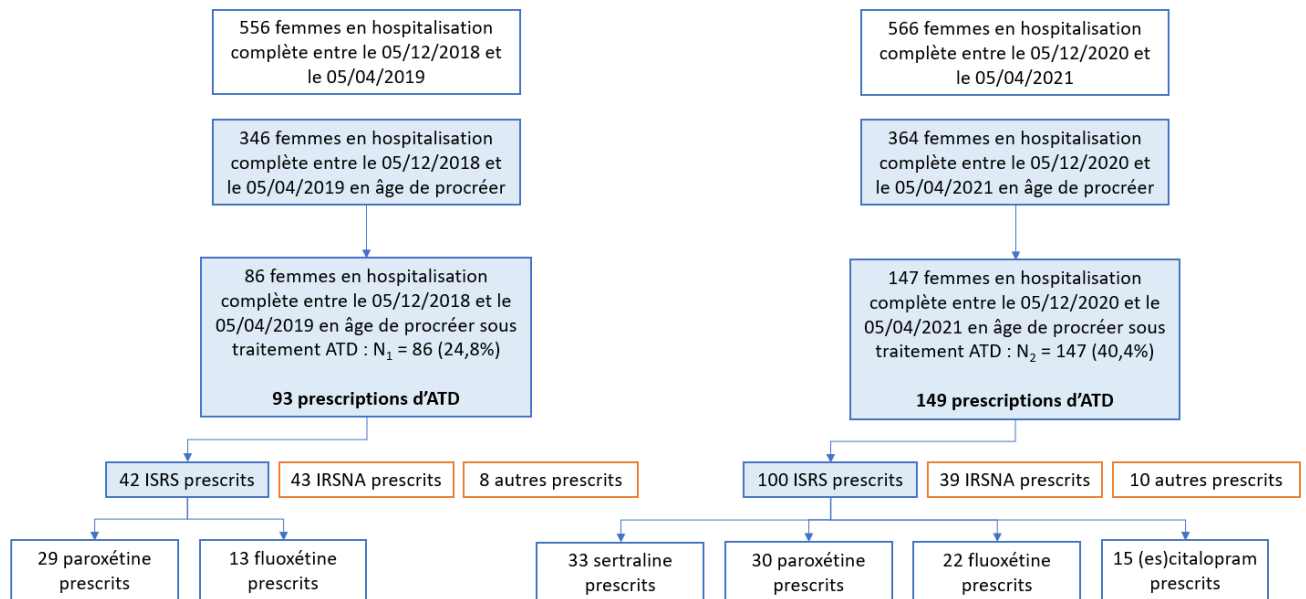


Figure 2 : répartition des prescriptions d'antidépresseurs renseignées dans le DIP au sein des échantillons 1 et 2

1. Homogénéité des échantillons

Afin de déterminer l'homogénéité des deux échantillons nous avons réalisé un test du Khi-deux d'homogénéité.

Hypothèses :

- H_0 : les deux échantillons sont homogènes
- H_1 : les deux échantillons ne sont pas homogènes
- Risque $\alpha = 1\%$

Observation : on dispose de 2 échantillons indépendants de taille respective $n_1 = 556$ et $n_2 = 566$, au total nous avons donc 1122 individus.

Effectif observé n_{ij} :

	n_1	n_2	Total de la ligne
0 à 13 ans inclus	16	9	25
14 à 51 ans inclus	346	364	710
52 ans et plus	194	193	387
Total de la colonne	556	566	1122

Tableau 3 : tableau de contingence, dénombrement observé avec totaux

Effectif attendu $\frac{L_i \times C_j}{n}$:

	n1	n2	Total de la ligne
0 à 13 ans inclus	12,38	12,62	25
14 à 51 ans inclus	351,84	358,16	710
52 ans et plus	191,78	195,22	387
Total de la colonne	556	566	1122

Tableau 4 : tableau de contingence (homogénéité des échantillons), dénombrement attendu avec totaux

$$Q^2 = \sum \frac{\left(N_{ij} - \frac{L_i \times C_j}{n}\right)^2}{\frac{L_i \times C_j}{n}}$$

Statistique du test :

	n1	n2	Total de la ligne
0 à 13 ans inclus	0,82	1,46	2,28
14 à 51 ans inclus	0,1	0,1	0,2
52 ans et plus	0,03	0,03	0,06
Total de la colonne	0,95	1,59	2,54

Tableau 5 : préparation du calcul (homogénéité des échantillons)

Valeur observée de Q^2 : $q^2_{\text{obs}} = 2,54$

Loi de Q^2 sous H_0 :

- On vérifie les conditions d'application du test : $n \geq 30$ et tous les effectifs théoriques sont ≥ 5 .

IA au risque $\alpha = 1\%$: IA = [0 ; 9,21], (loi χ^2 à 2 ddl) et $q^2_{\text{obs}} \in \text{IA}$.

On n'observe pas de différence significative entre l'échantillon 1 et l'échantillon 2, les échantillons sont homogènes.

2. Prescriptions d'antidépresseurs

Afin de comparer la prescription d'ATD dans les échantillons 1 et 2 nous avons réalisé un test du Khi-deux d'homogénéité.

Hypothèses :

- H_0 : les deux échantillons sont homogènes (même taux de prescription d'ATD)
- H_1 : les deux échantillons ne sont pas homogènes (taux de prescription d'ATD différent)
- Risque $\alpha = 1\%$

Observation : on dispose de 2 échantillons indépendants de taille respective $n_1 = 346$ et $n_2 = 364$, au total nous avons donc 710 individus.

Effectif observé n_{ij} :

	n1	n2	Total de la ligne
ATD +	86	147	233
ATD -	260	217	477
Total de la colonne	346	364	710

Tableau 6 : tableau de contingence (prescriptions d'antidépresseurs), dénombrement observé avec totaux

Effectif attendu $\frac{L_i \times C_j}{n}$:

	n1	n2	Total de la ligne
ATD +	113,55	119,45	233
ATD -	232,45	244,55	477
Total de la colonne	346	364	710

Tableau 7 : tableau de contingence (prescriptions d'antidépresseurs), dénombrement attendu avec totaux

Statistique du test : $Q^2 = \sum \frac{\left(N_{ij} - \frac{L_i \times C_j}{n}\right)^2}{\frac{L_i \times C_j}{n}}$

	n1	n2	Total de la ligne
ATD +	6,69	6,36	13,05
ATD -	3,27	3,10	6,37
Total de la colonne	9,96	9,46	19,42

Tableau 8 : préparation du calcul (prescriptions d'antidépresseurs)

Valeur observée de Q^2 : $q^2_{\text{obs}} = 19,42$

Loi de Q^2 sous H_0 :

- On vérifie les conditions d'application du test : $n \geq 30$ et tous les effectifs théoriques sont ≥ 5 .
Donc $Q^2 \underset{\text{approx.}}{\sim} \chi^2$ à $(l-1)(c-1) = 1$ ddl.

IA au risque $\alpha = 1\%$: IA = $[0 ; 6,635]$, (loi χ^2 à 1 ddl) et $q^2_{\text{obs}} \notin \text{IA}$.

On observe une augmentation significative de la prescription d'ATD au sein de l'échantillon 2.

3. Classes d'antidépresseurs prescrites

Afin de comparer les classes d'ATD prescrites dans les échantillons 1 et 2 nous avons réalisé un test du Khi-deux d'homogénéité.

Hypothèses :

- H_0 : les deux échantillons sont homogènes (même répartition des classes d'ATD)
- H_1 : les deux échantillons ne sont pas homogènes (répartition des classes d'ATD différente)
- Risque $\alpha = 1\%$

Observation : on dispose de 2 échantillons indépendants de taille respective $n_1 = 93$ et $n_2 = 149$, au total nous avons donc 242 individus.

Effectif observé n_{ij} :

	n1	n2	Total de la ligne
ISRS	42	100	142
IRSNA	43	39	82
Autre	8	10	18
Total de la colonne	93	149	242

Tableau 9 : tableau de contingence (classes d'antidépresseurs prescrites), dénombrement observé avec totaux

Effectif attendu $\frac{L_i \times C_j}{n}$:

	n1	n2	Total de la ligne
ISRS	54,57	87,43	142
IRSNA	31,51	50,49	82
Autre	6,92	11,08	18
Total de la colonne	93	149	242

Tableau 10 : tableau de contingence (classes d'antidépresseurs prescrites), dénombrement attendu avec totaux

Statistique du test :
$$Q^2 = \sum \frac{\left(N_{ij} - \frac{L_i \times C_j}{n}\right)^2}{\frac{L_i \times C_j}{n}}$$

	n1	n2	Total de la ligne
ISRS	3,76	1,58	5,34
IRSNA	3,07	3,39	6,46
Autre	0,15	0,12	0,27
Total de la colonne	6,98	5,09	12,07

Tableau 11 : préparation du calcul (classes d'antidépresseurs prescrites)

Valeur observée de Q^2 : $q^2_{\text{obs}} = 12,07$

Loi de Q^2 sous H_0 :

- On vérifie les conditions d'application du test : $n \geq 30$ et tous les effectifs théoriques sont ≥ 5 .

IA au risque $\alpha = 1\%$: IA = [0 ; 9,21], (loi χ^2 à 2 ddl) et $q^2_{\text{obs}} \notin \text{IA}$.

On observe une augmentation de prescription d'ISRS et une diminution de prescription d'IRSNA significatives au sein de l'échantillon 2.

4. Prescriptions d'ISRS

Afin de comparer la répartition de prescription des ISRS dans les échantillons 1 et 2 nous avons réalisé une analyse descriptive de cette variable qualitative nominale.

ISRS prescrit	Échantillon 1	Échantillon 2
Sertraline	0	0,33
Paroxétine	0,69	0,3
Fluoxétine	0,31	0,22
(es)Citalopram	0	0,15

Tableau 12 : proportion d'ISRS prescrits en fonction de l'échantillon.

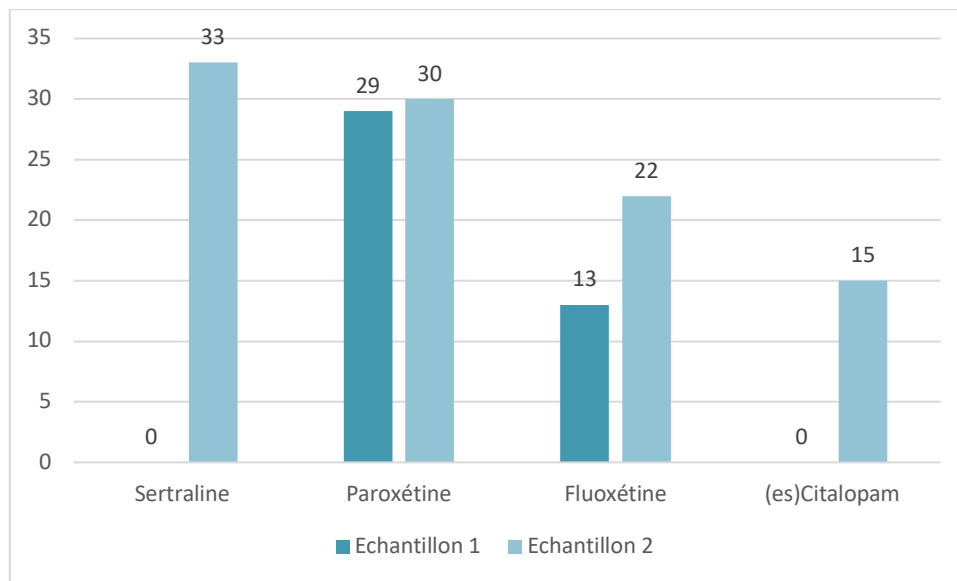


Figure 3 : ISRS prescrits en fonction de l'échantillon.

Échantillon 1 : prescription de paroxétine et de fluoxétine uniquement.

Échantillon 2 : le modèle de prescription des ISRS est modifié. On observe la prescription de 2 nouveaux ATD, la sertraline et le citalopram, corrélée à une diminution proportionnelle de prescription de paroxétine et de fluoxétine.

5. Prescriptions de contraceptifs

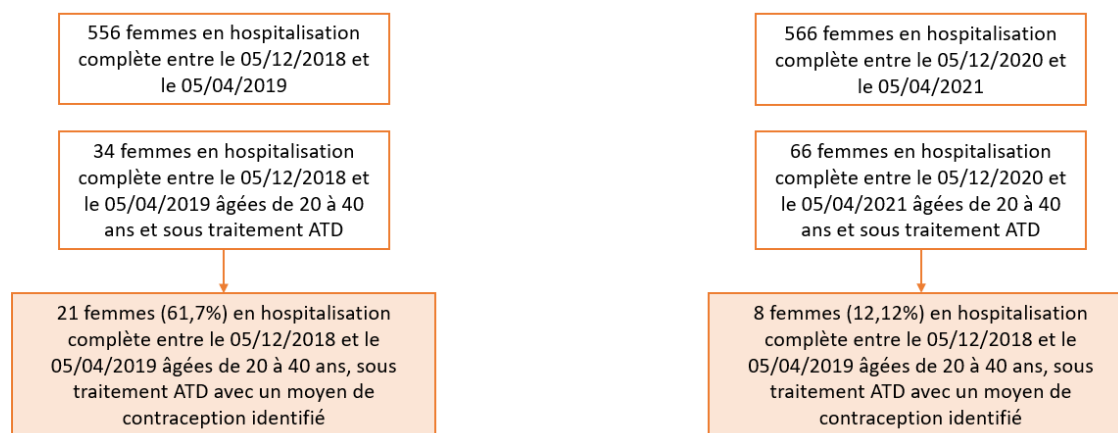


Figure 4 : répartition des prescriptions de contraceptifs renseignées dans le DIP au sein des échantillons 1 et 2

Afin de comparer la prescription de contraceptif chez les femmes âgées de 20 à 40 ans dans les échantillons 1 et 2 nous avons réalisé un test du Khi-deux d'homogénéité.

Hypothèses :

- H_0 : les deux échantillons sont homogènes (même taux de prescription de contraceptif)
- H_1 : les deux échantillons ne sont pas homogènes (taux de prescription de contraceptif différent)
- Risque $\alpha = 1\%$

Observation : on dispose de 2 échantillons indépendants de taille respective $n_1 = 34$ et $n_2 = 66$, au total nous avons donc 100 individus.

Effectif observé n_{ij} :

	n1	n2	Total de la ligne
C+	21	8	29
C-	13	58	71
Total de la colonne	34	66	100

Tableau 13 : tableau de contingence (prescriptions de contraceptifs), dénombrement observé avec totaux

Effectif attendu $\frac{L_i \times C_j}{n}$:

	n1	n2	Total de la ligne
C+	9,86	19,14	29
C-	24,14	46,86	71
Total de la colonne	34	66	100

Tableau 14 : tableau de contingence (prescriptions de contraceptifs), dénombrement attendu avec totaux

$$Q^2 = \sum \frac{\left(N_{ij} - \frac{L_i \times C_j}{n}\right)^2}{\frac{L_i \times C_j}{n}}$$

Statistique du test :

	n1	n2	Total de la ligne
C+	12,59	6,48	19,07
C-	5,14	2,65	7,79
Total de la colonne	17,73	9,13	26,86

Tableau 15 : préparation du calcul (prescriptions de contraceptifs)

Valeur observée de Q^2 : $q^2_{\text{obs}} = 26,86$

Loi de Q^2 sous H_0 :

- On vérifie les conditions d'application du test : $n \geq 30$ et tous les effectifs théoriques sont ≥ 5 .
Donc $Q^2 \underset{\text{approx.}}{\sim} \chi^2$ à $(l-1)(c-1) = 1$ ddl.

IA au risque $\alpha = 1\%$: IA = $[0 ; 6,635]$, (loi χ^2 à 1 ddl) et $q^2_{\text{obs}} \notin \text{IA}$.

On observe une diminution significative de prescription de dispositif de contraception chez les femmes âgées de 20 à 40 ans au sein de l'échantillon 2.

Afin de comparer la répartition des dispositifs de contraception prescrits dans les échantillons 1 et 2 nous avons réalisé une analyse descriptive de cette variable qualitative nominale.

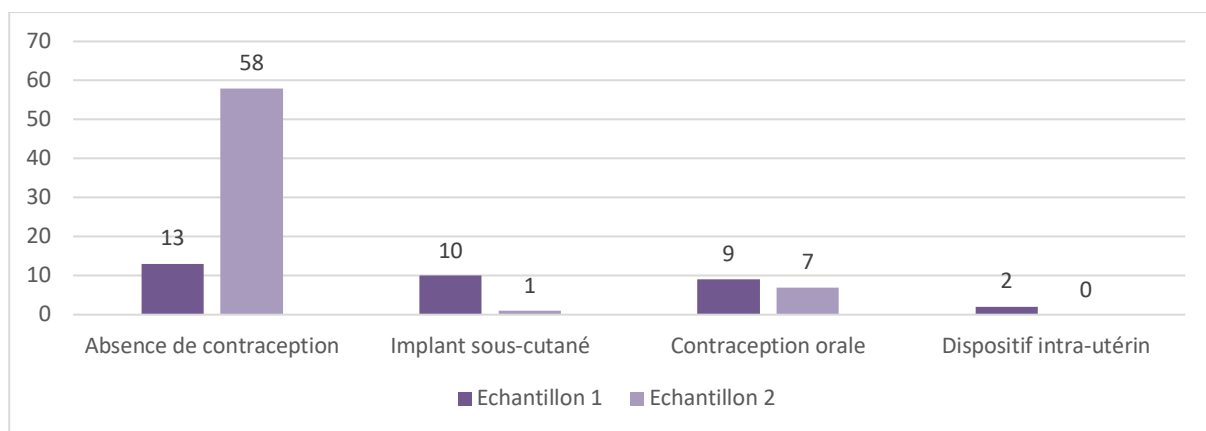


Figure 5 : répartition des dispositifs de contraception renseignés dans le DIP chez les femmes de 20 à 40 ans sous ATD en fonction de l'échantillon

Échantillon 1 : prescription d'implant sous-cutané, de contraception orale et de dispositif intra-utérin.

Échantillon 2 : le modèle de prescription des dispositifs de contraception est modifié. On observe la prescription d'implant sous-cutané et de contraception orale uniquement.

La couverture contraceptive diminue entre 2019 et 2021, passant de 61,7% à 12,1%.

VI. Interprétation

Les recommandations de prescription d'ATD chez la femme enceinte en 2019 étaient les suivantes : selon le CRAT, l'indication d'ISRS devait être réalisée en 1^e intention chez la femme enceinte. La HAS et la revue de la bibliographie appuyaient cette recommandation avec un complément d'information : éviter la prescription de paroxétine et de fluoxétine chez la femme enceinte et favoriser celle de sertraline en 1^e intention.

L'étude menée alors montrait qu'au CESAME les ATD prescrits n'étaient pas les plus sécuritaires avec seulement 45% d'ISRS. De plus, les ISRS prescrits n'étaient pas ceux recommandés par la HAS et la littérature. Ce constat était inquiétant d'autant plus que pour un tiers des femmes, on ne retrouvait pas de prescription de contraceptif. Ces femmes étaient potentiellement à risque de grossesse et exposées à un ATD à risque tératogène. Ce travail avait été poursuivi avec la réalisation de fiches médicaments pour chaque ATD reprenant les différentes recommandations afin d'aider les psychiatres de l'établissement à sécuriser les prescriptions d'ATD chez la femme en âge de procréer (annexe 3).

Entre 2019 et 2021 les données de la littérature ont apporté de nouvelles connaissances sur la prescription d'ATD chez la femme enceinte. Les études menées étant rétrospectives, les connaissances acquises concernent principalement les ATD les plus communément prescrits. Trois conclusions résultent de ce constat :

- Il existe un écart important d'information entre la classe des ISRS, classe prescrite en première intention, et la classe des IRSNA.
- La meilleure identification des risques et des interactions de la classe des ISRS entretient cette sur-prescription des ISRS contrairement aux IRSNA.
- L'accroissement des connaissances de la classe des ISRS permet au clinicien de prendre des décisions de traitements plus sûres pour les patientes enceintes au regard de cette classe.

L'étude menée au CESAME en 2021 montre que la classe d'ATD majoritairement prescrite suit les recommandations du CRAT, de la HAS et de la littérature avec 67% d'ISRS prescrits. De plus, l'ISRS majoritairement prescrit suit également ces recommandations avec 33% de prescription de sertraline (molécule non recensée en 2019) au sein de la classe des ISRS, ce qui équivaut à 22% des prescriptions totales d'ATD. Cependant, au sein de la classe des ISRS les prescriptions de paroxétine et de fluoxétine représentent à elles deux 52% des prescriptions. Ces deux ATD ne faisant pas partie des recommandations de 1^{ère} intention chez la femme enceinte, ces prescriptions ne sont pas les plus sécuritaires chez la femme en âge de procréer. Ce constat reste inquiétant d'autant plus que l'on ne retrouve pas de prescription de contraceptif pour 87% des femmes de notre échantillon.

Au vu de l'augmentation significative de prescription d'ATD dans la population des femmes en âge de procréer au CESAME il était important d'évaluer la sécurité des prescriptions de ces ATD au sein de cette population. En comparant les prescriptions d'ATD entre 2019 et 2021 nous concluons à une amélioration de la prise en charge de ces patientes. Nous observons une augmentation significative de la prescription d'ISRS, passant de 45% à 67% corrélée à une diminution significative de prescription d'IRSNA, passant de 45% à 26%.

Comme expliqué précédemment, le recul et les connaissances sur la prescription d'IRSNA ne sont aujourd'hui pas suffisants chez la femme enceinte. Les preuves limitées d'efficacité et de sécurité font encourir un risque sous-évalué à l'embryon, au fœtus et au nouveau-né.

En comparant les prescriptions d'ISRS on observe également une amélioration de la prise en charge des patientes. La sertraline, qui n'était pas prescrite en 2019 est l'ISRS le plus prescrit en 2021, représentant 33% des prescriptions d'ISRS. La paroxétine et la fluoxétine ne sont pas considérées comme les ATD de 1^{ère} intention parmi les ISRS. Ils représentaient 100% des prescriptions d'ISRS en 2019 et ne représentent plus que 52% des prescriptions d'ISRS en 2021. Malgré ce pourcentage important, cette comparaison montre une modification de la prise en charge des femmes en âge de procréer au CESAME en faveur des recommandations scientifiques.

En mai 2020, à l'issue du premier confinement national, la tranche d'âge 15-24 ans est la plus touchée vis-à-vis de l'augmentation de la prévalence des syndromes dépressifs (22,0 % en mai 2020, contre 10,1 % en 2019) et chez les femmes (15,8 % en 2020, contre 12,5 % en 2019). Ces résultats indiquent une vulnérabilité particulière des 15-24 ans, et plus généralement des 15-44 ans, face à la dépression lors des différents confinements [7]. Au CESAME 40% des patientes hospitalisées entre le 05/12/2020 et le 05/12/2021 font partie de cette tranche d'âge. La modification de prise en charge reste donc un enjeu majeur au regard des points suivants : 1) l'exacerbation des syndromes dépressifs à l'issue des confinements nationaux, 2) la prise en charge psychiatrique non optimale en cas de grossesse imprévue 3) l'absence quasi-systématique de contraception renseignée chez la population potentiellement à désir de grossesse.

VII. Limites

La femme enceinte, population vulnérable, est exclue des études cliniques. Les études concernant l'utilisation d'ATD au cours de la grossesse sont principalement rétrospectives donc à faible niveau de preuves scientifiques (annexe 4). Les essais qui permettraient d'obtenir des preuves scientifiques établies sont les essais comparatifs de forte puissance, les méta-analyses d'essais comparatifs randomisés ou les analyses de décisions fondées sur des études bien menées.

De plus, la plupart des événements indésirables associés à l'exposition aux antidépresseurs in utero sont également associés à l'exposition de la dépression maternelle. La séparation de l'impact de ces 2 expositions crée un défi inhérent aux études observationnelles lorsque la randomisation n'est pas possible. La dépression est souvent une variable confusionnelle dans les évaluations des événements indésirables chez les nourrissons exposés aux antidépresseurs, car les femmes prenant des psychotropes ne sont souvent pas en rémission complète des symptômes. La sévérité des symptômes dépressifs peut médier les événements indésirables associés à la fois à l'exposition aux ISRS et à l'exposition aux troubles dépressifs majeurs pendant la grossesse [39].

Le second biais identifié est le biais concernant l'hétérogénéité d'imprégnation des nouvelles recommandations entre les cliniciens. En cas de fait de sécurité avéré ou de modification de prise en charge majeure, l'ANSM envoie une lettre aux professionnels de santé. Autrement la prise de connaissance des nouvelles données scientifiques disponibles est propre à chaque praticien. Les publications parues entre décembre 2018 et avril 2019 n'ont pas été prises en compte pour l'évaluation de l'échantillon 1, les publications parues depuis décembre 2020 n'ont pas été prises en compte pour l'évaluation de l'échantillon 2.

De plus, l'état des lieux des connaissances concernant la prescription des ATD chez la femme en âge de procréer avant et après la diffusion des fiches n'a pas été réalisé. Il n'a donc pas été possible d'évaluer la progression des connaissances des praticiens hospitaliers du CESAME.

Pour finir, les recommandations de la littérature sont faites sur les données intrinsèques du médicament (données cliniques qui évoluent au cours du temps). Les données extrinsèques (période d'exposition, facteurs de risque, contexte de la grossesse) sont également à prendre en compte et varient en fonction de chaque patiente, de chaque grossesse. Le processus de prise de décision concernant tout usage de médicament, particulièrement psychotrope, durant la grossesse doit être réalisé au cas par cas, en pesant les différences d'informations sur le médicament et le statut de la pathologie sous-jacente de la patiente [15].

VIII. Conclusion

À la suite de la diffusion de fiches à destination des psychiatres du CESAME, synthétisant pour chaque ATD les données de tératogénicité et de fœtotoxicité, on observe une amélioration significative de la prise en charge des patientes en âge de procréer au regard de la prescription d'ATD. Cependant la majorité de ces ATD présentent toujours un risque tératogène et fœtotoxique non négligeable. Au vu de ce constat et de la faible couverture contraceptive il est primordial de questionner la contraception chez la femme présentant des troubles psychiques tant chez ces patientes que chez leurs psychiatres.

En 2023 un audit sera réalisé auprès des psychiatres de l'établissement. Il visera à évaluer la connaissance des risques liés à la prise en charge de la dépression au cours de la grossesse ainsi que l'importance de la couverture contraceptive. Cette évaluation permettra dans un premier temps d'évaluer si l'absence d'information concernant la contraception des femmes est induite par une absence de traçabilité de cette donnée ou une absence réelle de contraception. Il sera donc possible, dans un second temps, de cibler les points de sensibilisation à développer auprès des psychiatres et des patientes.

Le manque de recul et de connaissance ainsi que le faible niveau de preuve scientifique des études publiées restent prédominants concernant l'utilisation d'ATD au cours de la grossesse.

Les effets à long terme, comme l'impact neurodéveloppemental, est encore mal identifié et la majorité des études étant rétrospective, peu de données scientifiques sont disponibles concernant l'utilisation d'IRSNA au cours de la grossesse. Il est important de prendre conscience de l'intérêt d'une meilleure connaissance de la prise en charge thérapeutique des dépressions chez la femme en âge de procréer afin d'éviter au clinicien de prendre des décisions de traitement pour ses patientes enceintes avec des preuves limitées d'efficacité et de sécurité. La promotion de la sécurité fœtale et la réduction des dommages évitables résultant de soins sous-optimaux en résultent.

IX. Bibliographie

1. Organisation mondiale de la santé - Dépression. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Consulté le [01/10/2021].
2. Howdeshell KL, Ornoy A. Depression and Its Treatment During Pregnancy: Overview and Highlights. *Birth Defects Res.* 2017 Jul 17;109(12):877-78.
3. Kaye DK. The moral imperative to approve pregnant women's participation in randomized clinical trials for pregnancy and newborn complications. *Philos Ethics Humanit Med.* 2019 Sep 6; 14(1):11.
4. Le Monde - Dépakine : la responsabilité de Sanofi reconnue par la justice. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.lemonde.fr>. Consulté le [01/02/2022].
5. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques - Création de l'observatoire national du suicide. [En ligne]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/article/observatoire-national-du-suicide>. Consulté le [01/10/2021].
6. Vinet M-A, Le A, Lefèvre T, Quelen C, Chevreul K. Le fardeau économique du suicide et des tentatives de suicide en France. *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique.* 2013 Jan ; 62.
7. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques - Confinement du printemps 2020 : une hausse des syndromes dépressifs, surtout chez les 15-24 ans. [En ligne]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr>. Consulté le [01/10/2021].
8. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – Confinement de novembre-décembre 2020 : une hausse des demandes de soins liés à la santé mentale. [En ligne]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr>. Consulté le [01/10/2021].
9. Santé publique France - La santé mentale au temps de la COVID-19 : en parler, c'est déjà se soigner. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/la-sante-mentale-au-temps-de-la-covid-19-en-parler-c-est-deja-se-soigner>. Consulté le [01/10/2021].
10. Niederkrotenthaler T, Gunnell D, Arensman E, Pirkis J, Appleby L, Hawton K et al. International COVID-19 Suicide Prevention Research Collaboration. *Suicide Research, Prevention, and COVID-19. Crisis.* 2020 Sep; 41(5):321-30.
11. Libération - Les suicides et tentatives de suicide des jeunes sont-ils en hausse de 300% depuis le Covid ? [En ligne]. Disponible sur : <https://www.liberation.fr/checknews>. Consulté le [01/12/2021].

12. Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie. EMC-Obstétrique. 2010;5(3):1-30.
13. Le manuel MSD - Définition des troubles du développement. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-infantiles/troubles-de-l-apprentissage-et-du-développement/définition-des-troubles-du-développement>. Consulté le [01/03/2022].
14. Gao SY, Wu QJ, Sun C, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX et al. 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 Med*. 2018 Nov 12;16(1):205.
15. Haute Autorité de Santé - Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Prise en charge thérapeutique et suivi. Recommandation pour la pratique clinique. Paris: HAS; 2017
16. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. 2017 Jan 12;7(1):e013372. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013372.
17. Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Addor MC, Arriola L et al. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study. *Eur J Epidemiol*. 2015; 30, 1187-98.
18. Oberlander, T.F., Warburton, W., Misri, S., Riggs, W., Aghajanian, J., Hertzman, C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2008; 83: 68-76.
19. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG*. 2014 Nov;121(12):1471-81.
20. Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Apr;81(4):589-604.
21. 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*. 2010; 88: 159-70.
22. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population-based cohort study and sibling design. *BMJ*. 2015 Apr 17;350:h1798. doi:10.1136/bmj.h1798.

23. Gao SY, Wu QJ, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, Xu X et al. Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Oct;83(10):2134-47.
24. Womersley K, Ripullone K, Agius M. What are the risks associated with different Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIs) to treat depression and anxiety in pregnancy? An evaluation of current evidence. *Psychiatr Danub*. 2017 Sep;29(Suppl 3):629-44.
25. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013 Nov;47(11):1002-12.
26. Shen ZQ, Gao SY, Li SX, Zhang TN, Liu CX, Lv HC et al. Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Apr;83(4):909-22.
27. Kang HH, Ahn KH, Hong SC, Kwon BY, Lee EH, Lee JS et al. Association of citalopram with congenital anomalies: A meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Mar;60(2):145-53.
28. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;212(6):795.e1-795.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.034.
29. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007 Jun 28;356(26):2684-92.
30. Bałkowiec-Iskra E, Mirowska-Guzel DM, Wielgoś M. Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. *Ginekol Pol* 2017;88(1):36-42.
31. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Sim WS, Lim DY, Yeo WS. Selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn: an update meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Mar;28(3):331-8.
32. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet É, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 May;83(5):1126-33.
33. Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. 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. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jan;220(1):57.e1-57.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.030.

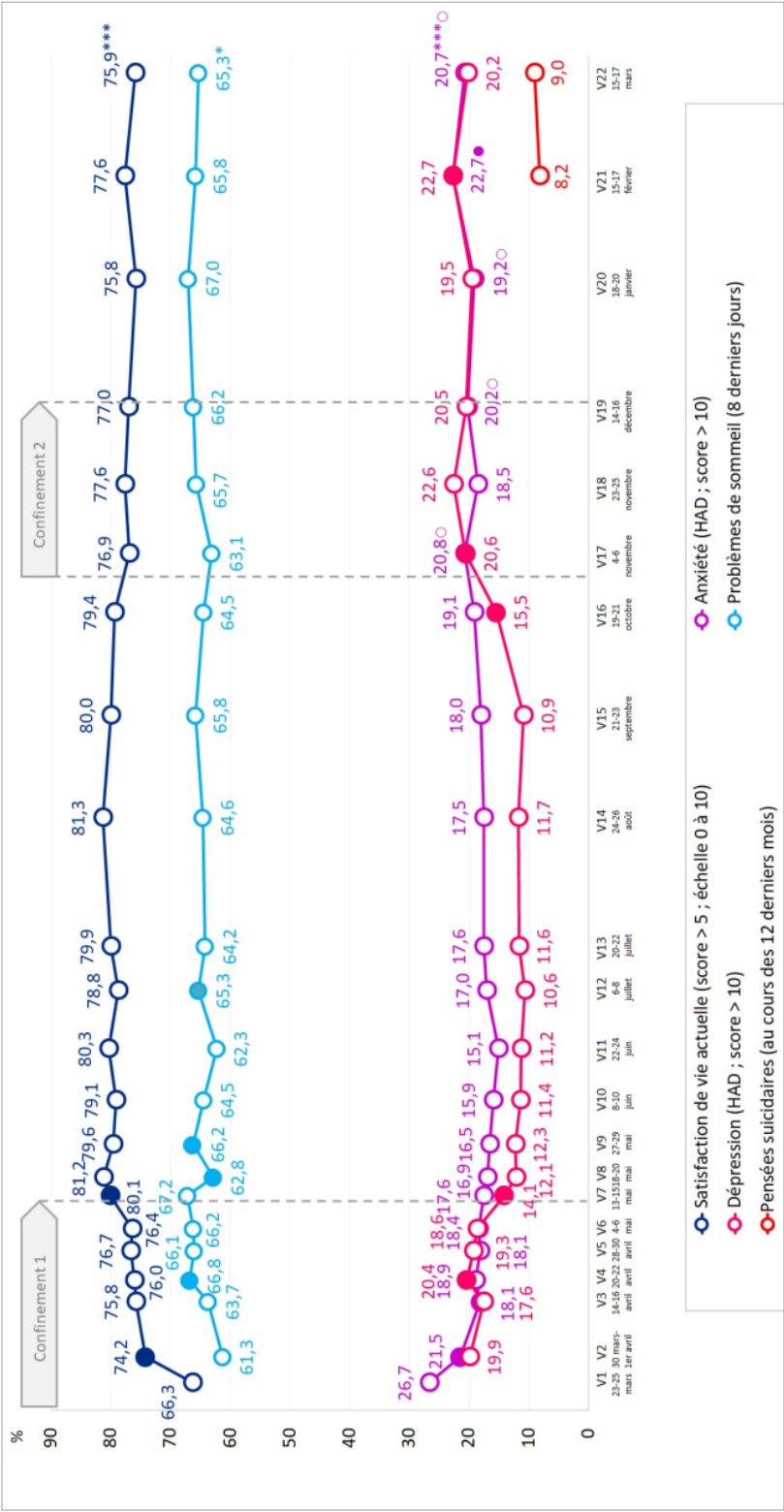
34. Ornoy A, Koren G. SSRIs and SNRIs (SRI) in Pregnancy: Effects on the course of pregnancy and the offspring: how far are we from having all the answers? *Int J Mol Sci*. 2019 May 14;20(10):2370.
35. Pawluski JL, Gemmel M. Perinatal SSRI medications and offspring hippocampal plasticity: interaction with maternal stress and sex. *Hormones*. 2018 Mar;17(1):15.
36. Dubovicky M, Belovicova K, Csatosova K, Bogi E. Risks of using SSRI / SNRI antidepressants during pregnancy and lactation. *Interdiscip Toxicol*. 2017 Sep;10(1):30-4.
37. Ergaz Z, Weinstein-Fudim L, Ornoy A. Genetic and non-genetic animal models for autism spectrum disorders (ASD). *Reproductive Toxicology*. 2016 Sep; 64:116.
38. Avram MJ, Stika CS, Rasmussen-Torvik LJ, Ciolino JD, Pinheiro E, George AL Jr, Wisner KL. Rationale and design for an investigation to optimize selective serotonin reuptake inhibitor treatment for pregnant women with depression. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Jul;100(1):31-3.
39. Mesches GA, Wisner KL, Betcher HK. A common clinical conundrum: Antidepressant treatment of depression in pregnant women. *Semin Perinatol*. 2020 Apr;44(3):151229. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151229.
40. Gentile S. Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*. 2017 Feb; 342:154-66.
41. Pawlby S, Hay DF, Sharp D, Waters CS, O'Keane V. Antenatal depression predicts depression in adolescent offspring: prospective longitudinal community-based study. *J Affect Disord*. 2009 Mar;113(3):236-43.
42. Bukh JD, Bock C, Vinberg M, Kessing LV. The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome. *Journal of Affective Disorders*. 2013 Feb; 145 :42-8.
43. Vidal - Éviter les rechutes de dépression. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/eviter-rechutes.html>. Consulté le [01/10/2021].
44. Centre de Référence des agents Tératogènes. [En ligne]. Disponible sur : <https://lecrat.fr>. Consulté le [01/10/2021].
45. Jordan S, Morris JK, Davies GI, Tucker D, Thayer DS, Luteijn JM et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants in pregnancy and congenital anomalies: analysis of linked databases in wales, Norway and Funen, Denmark. *PLoS One*. 2016 Dec 1;11(12):e0165122. doi: 10.1371/journal.pone.0165122.

46. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Jensen JK, Afzal S et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2012 Jun 18;2(3):e001148. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001148.
47. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol*. 2011 Jul;118(1):111-20.
48. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Mar;91(3):142-52.
49. Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Nørgaard M. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol*. 2010 Aug 9; 2:29-36.
50. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population-based cohort study. *BMJ*. 2009 Sep 23;339:b3569. doi: 10.1136/bmj.b3569.
51. Reefhuis J, Devine O, Friedman J, Louik C, Honein M. Specific SSRIs, and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ* 2015;351:h3190. doi: 10.1136/bmj.h3190.
52. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Early morbidity and mortality following in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: a population-based study in Western Australia. *CNS Drugs*. 2012 Jul 1;26(7):e1-14. doi: 10.2165/11634190
53. Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population-based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ*. 2012 Jan 12;344:d8012. doi: 10.1136/bmj.d8012.
54. Nörby U, Forsberg L, Wide K, Sjörs G, Winbladh B, Källén K. Neonatal Morbidity After Maternal Use of Antidepressant Drugs During Pregnancy. *Pediatrics*. 2016 Nov;138(5):e20160181. doi: 10.1542/peds.2016-0181.
55. Riggan L, Frankel Z, Moretti M, Pupco A, Koren G. The fetal safety of fluoxetine: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Apr;35(4):362-9.
56. Boukhris T, Sheehy O, Motttron L, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr*. 2016 Feb;170(2):117-24.

57. Lugo-Candelas C, Cha J, Hong S, Bastidas V, Weissman M, Fifer WP et al. Associations between brain structure and connectivity in infants and exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. *JAMA Pediatr.* 2018 Jun 1;172(6):525-33.
58. Man KKC, Chan EW, Ip P, Coghill D, Simonoff E, Chan PKL, Lau WCY, Schuemie MJ, Sturkenboom MCJM, Wong ICK. Prenatal antidepressant use and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: population based cohort study. *BMJ.* 2017 May 31;357:j2350. doi: 10.1136/bmj.j2350.
59. Bernard N, Forest JC, Tarabulsi G.M. et al. Use of antidepressants and anxiolytics in early pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Apr 30. doi: 10.1186/s12884-019-2285-8
60. Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Spigset O. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy: Changes in drug disposition. *PLoS One.* 2017 Jul 14;12(7):e0181082. doi: 10.1371/journal.pone.0181082.
61. Ornoy A, Koren G. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: do we have now more definite answers related to prenatal exposure? *Birth Defects Res.* 2017 Jul 17;109(12):898-908.

X. Annexes

Annexe 1 – Prévalences et évolutions des indicateurs de santé mentale et des problèmes de sommeil (% pondérés). Enquête CoviPrev, France métropolitaine, mars 2021



Notes de lecture. Évolutions testées entre échantillons comparables en termes de sexe, âge, CSP, taille d'agglomération et région d'habitation. Lorsqu'une marque (rond) est pleine, la proportion est significativement différente de celle de la vague précédente, test de Wald ajusté, $p < 0,05$. Lorsque la dernière proportion de la série (vague 22) est associée à une étoile, cette proportion est significativement différente de celle du premier point de la série (vague 1 ou 2 selon l'indicateur), test de Wald ajusté, * : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$. HAD : Hospital Anxiety and Depression scale.

Annexe 2 – Complications à court terme pour l'enfant liées à une exposition in utero aux ISRS

Complications à court terme pour l'enfant liées à une exposition in utero à la **sertraline**

Complications fœtales		Période critique
Malformations cardiaques	<p><u>Communication interventriculaire</u> ^{[46][48][49][50]}</p> <p>Une communication interventriculaire consiste en une ou plusieurs ouvertures dans le septum interventriculaire, ce qui entraîne un shunt entre les 2 ventricules. De grandes communications induisent un shunt important gauche-droite et une dyspnée lors de l'alimentation et un retard de croissance au cours de la petite enfance.</p>	1 ^{er} trimestre de grossesse
	<p><u>Communication interauriculaire</u> ^{[45][46][47][48]A}</p> <p>Ouverture dans le septum interauriculaire, cause d'un shunt de gauche à droite et d'une augmentation du volume de l'oreillette droite et du ventricule droit.</p>	
Malformations pulmonaires ^{[19][46][47][48]}	<p>Les malformations pulmonaires congénitales regroupent classiquement les malformations pulmonaires congénitales des voies aériennes, les séquestrations intra-lobaires et extra-lobaires, les emphysèmes lobaires congénitaux, les kystes bronchogéniques et les atrésies bronchiques.</p>	
Malformations crânio-faciales	<p><u>Craniosténose</u> ^[28]</p> <p>Fusion prématurée d'une ou de plusieurs sutures calvaires. Cette fusion provoque une déformation du crâne caractéristique due à une diminution de la croissance dans une direction perpendiculaire à la suture fermée.</p>	

Complications à court terme pour l'enfant liées à une exposition in utero à la [paroxétine](#)

Complications fœtales		Période critique
Malformations congénitales majeures ^{[14][20][51]}	Les anomalies congénitales comprennent un large éventail d'anomalies de la structure ou de la fonction corporelle présentes à la naissance et d'origine prénatale. Pour des raisons d'efficacité et de praticité, l'accent est généralement mis sur les anomalies structurelles majeures. Ceux-ci sont définis comme des changements structurels qui entraînent des conséquences médicales, sociales ou esthétiques importantes pour la personne concernée et nécessitent généralement une intervention médicale.	1 ^{er} trimestre de grossesse
Malformations cardiaques ^{[17][18][19][20]}	<u>Communication interventriculaire</u> Une communication interventriculaire consiste en une ou plusieurs ouvertures dans le septum interventriculaire, ce qui entraîne un shunt entre les 2 ventricules. De grandes communications induisent un shunt important gauche-droite et une dyspnée lors de l'alimentation et un retard de croissance au cours de la petite enfance.	1 ^{er} trimestre de grossesse
	<u>Communication interauriculaire</u> Ouverture dans le septum interauriculaire, cause d'un shunt de gauche à droite et d'une augmentation du volume de l'oreillette droite et du ventricule droit.	
Malformations crânio-faciales	<u>Craniosténose</u> ^{[28][29]} Fusion prématurée d'une ou de plusieurs sutures calvaires. Cette fusion provoque une déformation du crâne caractéristique due à une diminution de la croissance dans une direction perpendiculaire à la suture fermée.	1 ^{er} trimestre de grossesse
	<u>Anencéphalie</u> ^[29] Défaut de fermeture du tube neural. Cette malformation se caractérise par l'absence totale ou partielle de voûte crânienne et de cuir chevelu, le cerveau étant absent ou réduit à une masse de taille réduite. La plupart des cas sont morts nés, mais on a observé des nouveau-nés ayant survécu quelques heures à quelques jours.	
HPPN ^{[32][52][53][54]}	L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né est une affection grave marquée par un maintien de la vasoconstriction des artères arrivant dans les poumons après la naissance, ce qui réduit le débit sanguin vers les poumons et, donc, la quantité d'oxygène dans le sang.	2 nd e moitié de grossesse

Complications à court terme pour l'enfant liées à une exposition in utero à la **fluoxétine**

Complications fœtales		Période critique
Malformations congénitales majeures ^{[14][51]}	Les anomalies congénitales comprennent un large éventail d'anomalies de la structure ou de la fonction corporelle présentes à la naissance et d'origine prénatale. Pour des raisons d'efficacité et de praticité, l'accent est généralement mis sur les anomalies structurelles majeures. Ceux-ci sont définis comme des changements structurels qui entraînent des conséquences médicales, sociales ou esthétiques importantes pour la personne concernée et nécessitent généralement une intervention médicale.	1 ^{er} trimestre de grossesse
Malformations cardiaques ^{[23][47][48][55]}	<u>Communication interventriculaire</u> Une communication interventriculaire consiste en une ou plusieurs ouvertures dans le septum interventriculaire, ce qui entraîne un shunt entre les 2 ventricules. De grandes communications induisent un shunt important gauche-droite et une dyspnée lors de l'alimentation et un retard de croissance au cours de la petite enfance.	1 ^{er} trimestre de grossesse
	<u>Communication interauriculaire</u> Ouverture dans le septum interauriculaire, cause d'un shunt de gauche à droite et d'une augmentation du volume de l'oreillette droite et du ventricule droit.	
Malformations crânio-faciales	<u>Craniosténose</u> ^{[28][29]} Fusion prématurée d'une ou de plusieurs sutures calvaires. Cette fusion provoque une déformation du crâne caractéristique due à une diminution de la croissance dans une direction perpendiculaire à la suture fermée.	1 ^{er} trimestre de grossesse
HPPN ^{[32][52][53][54]}	L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né est une affection grave marquée par un maintien de la vasoconstriction des artères arrivant dans les poumons après la naissance, ce qui réduit le débit sanguin vers les poumons et, donc, la quantité d'oxygène dans le sang.	2 nd e moitié de grossesse

Complications à court terme pour l'enfant liées à une exposition in utero au **(es)citalopram**

Complications fœtales		Période critique
Malformations cardiaques ^{[46][48][49][50]}	<u>Communication interventriculaire</u> Une communication interventriculaire consiste en une ou plusieurs ouvertures dans le septum interventriculaire, ce qui entraîne un shunt entre les 2 ventricules. De grandes communications induisent un shunt important gauche-droite et une dyspnée lors de l'alimentation et un retard de croissance au cours de la petite enfance.	1 ^e trimestre de grossesse
	<u>Communication interauriculaire</u> Ouverture dans le septum interauriculaire, cause d'un shunt de gauche à droite et d'une augmentation du volume de l'oreillette droite et du ventricule droit.	
Malformations crânio-faciales	<u>Craniosténose</u> ^{[28][29]} Fusion prématurée d'une ou de plusieurs sutures calvaires. Cette fusion provoque une déformation du crâne caractéristique due à une diminution de la croissance dans une direction perpendiculaire à la suture fermée.	1 ^e trimestre de grossesse
	<u>Anencéphalie</u> ^[29] Défaut de fermeture du tube neural. Cette malformation se caractérise par l'absence totale ou partielle de voûte crânienne et de cuir chevelu, le cerveau étant absent ou réduit à une masse de taille réduite. La plupart des cas sont morts nés, mais on a observé des nouveau-nés ayant survécu quelques heures à quelques jours.	
HPPN ^{[32][52][53][54]}	L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né est une affection grave marquée par un maintien de la vasoconstriction des artères arrivant dans les poumons après la naissance, ce qui réduit le débit sanguin vers les poumons et, donc, la quantité d'oxygène dans le sang.	2 ^{de} moitié de grossesse

Annexe 3 - Généralité sur l'utilisation des antidépresseurs au cours de la grossesse – Fiches d'information à l'attention des prescripteurs du CESAME

Des travaux tendent à montrer que l'utilisation de certains antidépresseurs (ATD) exposent le fœtus aux risques de :

- Troubles autistiques^[56].
- Modifications cérébrales (troubles psychiatriques et trouble du langage)^[57].
- Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)^[58].
- Malformations cardiaques, musculosquelettiques, respiratoire^[16].

Cependant ces résultats ne sont pas univoques.

Risques pour les femmes

- Pour les femmes exposées aux antidépresseurs *et / ou aux anxiolytiques* avant la 16^{ème} semaine de grossesse un risque trois fois plus élevé de prééclampsie a été montré par rapport aux femmes non exposées aux antidépresseurs / anxiolytiques, à la dépression et à l'anxiété^[59].

La réévaluation des prescriptions d'antidépresseurs chez une femme enceinte ainsi que son rapport bénéfice/risque sont indispensables pour la sécurité de la mère et de l'enfant à venir.

Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture à la Sérotonine

Paroxétine

Recommandations posologiques d'utilisation au cours de la grossesse

- Peut nécessiter une augmentation de la dose d'environ 100% au cours du troisième trimestre ^[60].

Risque potentiel fœtal

- Malformations cardiaques ^{[16][44][51][61]}.

Troubles néonataux transitoires

- Troubles respiratoires (détresse respiratoire, tachycardie), trémulation, troubles du sommeil et du tonus, hyperexcitabilité, difficultés alimentaires.
- Hypertension artérielle pulmonaire ^[44].

Conclusion



Non recommandé en 1^{ère} intention par la HAS mais utilisable selon le CRAT à posologie efficace, quel que soit le terme de grossesse ^[44].
Évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif ^[44].

Fluoxétine

Recommandations posologiques d'utilisation au cours de la grossesse

- Afin de maintenir l'efficacité du traitement au cours de la grossesse, une augmentation des posologies journalières peut être nécessaire ^[44].

Risque potentiel fœtal

- Malformations cardiaques ^{[51][61]}.

Troubles néonataux transitoires

- Troubles respiratoires (détresse respiratoire, tachycardie), trémulation, troubles du sommeil et du tonus, hyperexcitabilité, difficultés alimentaires.
- Hypertension artérielle pulmonaire ^[44].

Conclusion



Utilisable selon le CRAT à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse sauf si allaitement envisagé (passage dans le lait maternel entre 3 et 10% de la dose ^[44].

Sertraline

Recommandations posologiques d'utilisation au cours de la grossesse

- Pas d'ajustement de posologie nécessaire ^[60].

Risque potentiel fœtal

- N'est pas associé à une augmentation du risque malformatif ^[52].
- Les données publiées chez les femmes exposées à la Sertraline au 1^{er} trimestre de la grossesse sont nombreuses et aucun effet malformatif particulier n'est retenu à ce jour ^[44].

Troubles néonataux transitoires

- Troubles respiratoires (détresse respiratoire, tachycardie), trémulation, troubles du sommeil et du tonus, hyperexcitabilité, difficultés alimentaires.
- Hypertension artérielle pulmonaire ^[44].

Conclusion



1^{ère} intention chez la femme enceinte d'autant plus si elle souhaite allaiter, passage dans le lait maternel négligeable (0,5 à 2% de la dose maternelle) ^{[24][44]}.

Citalopram + Escitalopram (fraction active du Citalopram)

Recommandations posologiques d'utilisation au cours de la grossesse

- Afin de maintenir l'efficacité du traitement au cours de la grossesse, une augmentation des posologies journalières peut être nécessaire ^[44].

Risque potentiel fœtal

- Les données publiées chez les femmes exposées au Citalopram au 1^{er} trimestre de la grossesse sont très nombreuses et aucun effet malformatif particulier n'est retenu à ce jour ^[44].

Troubles néonataux transitoires

- Troubles respiratoires (détresse respiratoire, tachycardie), trémulation, troubles du sommeil et du tonus, hyperexcitabilité, difficultés alimentaires.
- Hypertension artérielle pulmonaire ^[44].

Conclusion



2^{nde} intention si désir d'allaitement car la concentration dans le lait maternel, bien que faible (5%), peut conduire à des concentrations plasmatiques chez l'enfant pouvant aller jusqu'à 10% ^{[24][44]}.

Fluvoxamine

Recommandations posologiques d'utilisation au cours de la grossesse

- Peut nécessiter une augmentation de la dose d'environ 100% au cours du troisième trimestre ^[60].

Risque potentiel fœtal

- Les données publiées chez les femmes exposées à la fluvoxamine au 1^{er} trimestre de la grossesse sont nombreuses et aucun effet malformatif particulier n'est retenu à ce jour ^[44].

Troubles néonataux transitoires

- Troubles respiratoires (détresse respiratoire, tachycardie), trémulation, troubles du sommeil et du tonus, hyperexcitabilité, difficultés alimentaires.
- Hypertension artérielle pulmonaire^[44].

Conclusion



2nde intention chez la femme enceinte car moins utilisé que les autres ISRS et adaptation de la posologie nécessaire.

Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

Venlafaxine

Recommandations posologiques d'utilisation au cours de la grossesse

- Afin de maintenir l'efficacité du traitement au cours de la grossesse, une augmentation des posologies journalières peut être nécessaire ^[44].
- Si un IRSNa doit être maintenu, la Venlafaxine pourra être poursuivie, à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse ^[44].

Risque potentiel fœtal

- Les données publiées chez les femmes exposées à la Venlafaxine au 1^{er} trimestre de la grossesse sont très nombreuses et aucun effet malformatif particulier n'est retenu à ce jour ^[44].

Troubles néonataux transitoires

Troubles respiratoires (détresse respiratoire, tachycardie), trémulation, troubles du sommeil et du tonus, hyperexcitabilité, difficultés alimentaires ^[44].

Conclusion



Utilisable chez la femme enceinte. Attention si désir d'allaiter, passage dans le lait maternel non négligeable (6% avec concentrations plasmatiques chez l'enfant d'environ 10%, sans effet clinique ^[44]).

Duloxétine

Recommandations posologiques d'utilisation au cours de la grossesse

- On préférera si possible une molécule mieux connue chez la femme enceinte comme un ISRS ou la Venlafaxine ^[44].
 - Si ces options ne conviennent pas, l'utilisation de la Duloxétine est envisageable à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse.

Troubles néonataux transitoires

- Troubles respiratoires (détresse respiratoire, tachycardie), trémulation, troubles du sommeil et du tonus, hyperexcitabilité, difficultés alimentaires ^[44].

Conclusion



Préférer la Venlafaxine (mieux connue) mais son utilisation est possible en cas de grossesse ^[44].

Milnacipran



Préférer la Venlafaxine (mieux connue) mais son utilisation est possible au cours de la grossesse ^[44].

Imipraminiques

Amitriptyline

Recommandations posologiques d'utilisation au cours de la grossesse

- Il n'est pas justifié de remplacer ou d'arrêter l'Amitriptyline. Il est possible d'utiliser l'Amitriptyline, à posologie efficace quel que soit le terme de grossesse ^[44].

Risque potentiel fœtal

- Les données publiées chez les femmes exposées à l'Amitriptyline au 1^{er} trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes ^[44].

Troubles néonataux transitoires

- Détresse respiratoire, hyperexcitabilité, troubles du tonus, ralentissement du transit et/ou sédation du nouveau-né en cas d'utilisation à fortes doses chez la mère ^[44].

Conclusion



Utilisable chez la femme enceinte et en cas d'allaitement, faible passage dans le lait maternel (2% de la dose maternelle) et concentration plasmatique chez l'enfant indétectable ^[44].

Clomipramine

Recommandations posologiques d'utilisation au cours de la grossesse

- Il n'est pas justifié de remplacer ou d'arrêter la Clomipramine. Il est possible d'utiliser la Clomipramine, à posologie efficace quel que soit le terme de grossesse ^[44].

Risque potentiel fœtal

- Les données publiées chez les femmes exposées à la Clomipramine au 1^{er} trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes ^[44].

Troubles néonataux transitoires

- Détresse respiratoire, hyperexcitabilité, troubles du tonus, ralentissement du transit et/ou sédation du nouveau-né ^[44].

Conclusion



Utilisable chez la femme enceinte et en cas d'allaitement, faible passage dans le lait maternel (2% de la dose maternelle) et concentration plasmatique chez l'enfant indétectable ^[44].

Amoxapine



Préférer une autre classe ou une autre molécule mieux évaluée ^[44].

Dosulépine



Préférer une autre classe ou une autre molécule mieux évaluée ^[44].

Doxépine



Préférer une autre classe ou une autre molécule mieux évaluée ^[44].

Imipramine



Préférer une autre classe ou une autre molécule mieux évaluée ^[44].

Maprotiline



Préférer une autre classe ou une autre molécule mieux évaluée ^[44].

Trimipramine



Préférer une autre classe ou une autre molécule mieux évaluée ^[44].

Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

Iproniazide



Non référencé dans le CRAT ^[44].

Moclobémide



Non référencé dans le CRAT ^[44].

Agoniste mélatoninergique

Agomélatine



Non référencé dans le CRAT ^[44].

Divers

Miansérine



Préférer une autre classe ou une autre molécule mieux évaluée ^[44].

Mirtazapine



Préférer une autre classe ou une autre molécule mieux évaluée ^[44].

Tianeptine



Préférer une autre classe ou une autre molécule mieux évaluée ^[44].

Annexe 4 - Grade des recommandations en fonction du niveau de preuve scientifique fourni par la littérature selon la HAS

Grade des recommandations	
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoins
	Niveau 4 <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Antidépresseurs et femme en âge de procréer : prend-on des risques ?

Évolution de la sécurité de prescription entre 2019 et 2021 dans un centre de santé mentale.

RÉSUMÉ

Depuis 2015, les spécialités à base de valproate de sodium, molécule tératogène largement prescrite en psychiatrie et neurologie, sont soumises à un renforcement des conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer. Ces nouvelles recommandations pour une molécule ancienne interpellent quant à la conduite à tenir avec d'autres psychotropes. Face à l'augmentation des données de la littérature et des troubles dépressifs en France à la suite des vagues de confinement, nous avons comparé la prise en charge médicamenteuse des troubles dépressifs chez la femme en âge de procréer dans un établissement de santé mentale en 2019 et 2021 afin d'évaluer l'évolution de la sécurité des prescriptions.

Les patientes entre 14 et 51 ans en hospitalisation complète ayant au moins un antidépresseur prescrit entre les 05/12/18 et 05/04/19 (*échantillon 1*) et les 05/12/2020 et 05/04/2021 (*échantillon 2*) ont été incluses. Chaque antidépresseur prescrit a été recensé et la sécurité d'utilisation en cas de grossesse évaluée selon les recommandations en vigueur. Les résultats entre les échantillons ont été comparés.

Une augmentation significative des prescriptions a été identifiée en 2021. Cette différence significative concerne également la répartition des classes d'antidépresseurs prescrites avec respectivement pour les échantillons 1 et 2 : 45% vs 67% d'Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et 46% vs 26% d'Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline. Concernant la prescription d'ISRS dans l'échantillon 1 : seules la paroxétine et la fluoxétine sont retrouvées ; 2 nouveaux ISRS sont utilisés dans l'échantillon 2, la sertraline et le citalopram. La couverture contraceptive renseignée dans le dossier informatisé patient a diminué : 61% en 2019 et 12% en 2021.

Une amélioration significative de la prise en charge a été observée entre les 2 périodes d'étude. Cependant la majorité de ces antidépresseurs présentent toujours un risque tératogène et fœtotoxique non négligeable. Aux vues de ce constat et de la faible couverture contraceptive il est primordial de questionner la contraception chez la femme présentant des troubles psychiques tant chez ces patientes que chez leurs psychiatres.

Mots-clés :

Grossesse ; Dépression ; Psychotrope ; Antidépresseur ; Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; Contraception

Antidepressants and women of childbearing age: are we taking risks?

Evolution of prescription safety between 2019 and 2021 in a mental health center.

ABSTRACT

Since 2015, specialties containing sodium valproate, a teratogenic molecule widely prescribed in psychiatry and neurology, have been subject to stricter prescribing and dispensing conditions for women of childbearing age. These new recommendations for an old molecule raise questions as to what to do with other psychotropic drugs. In view of the increase of the data in the literature and of depressive disorders in France following the lockdowns, we compared the drug management of depressive disorders in women of childbearing age in a mental health institution in 2019 and 2021 to evaluate the evolution of prescription safety.

Female patients between 14 and 51 years of age in full hospitalization with at least one antidepressant prescribed between 05/12/18 and 05/04/19 (sample 1) and 05/12/2020 and 05/04/2021 (sample 2) were included. Each antidepressant prescribed was identified and safety of use in pregnancy assessed according to current recommendations. Results between samples were compared.

A significant increase in prescriptions was identified in 2021. This significant difference also concerns the distribution of the classes of antidepressants prescribed, with 45% vs. 67% of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and 46% vs. 26% of Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRIs) for samples 1 and 2 respectively. Concerning the prescription of SSRIs in sample 1: only paroxetine and fluoxetine are present; 2 new SSRIs are used in sample 2, sertraline and citalopram. Contraceptive coverage in the computerized patient record has decreased: 61% in 2019 and 12% in 2021.

A significant improvement in management was observed between the 2 study periods. However, most of these antidepressants still pose a significant teratogenic and fetotoxic risk. In view of this observation and the low contraceptive coverage, it is essential to question contraception in women with mental disorders, both in these patients and in their psychiatrists.

Keywords:

Pregnancy; Depression; Psychotropic drugs; Antidepressants; Selective serotonin reuptake inhibitors; Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; Contraception