



[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)



---

# Antidépresseurs et grossesse

---

**Dr Elisabeth ELEFANT**

***Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)  
Hôpital Armand -Trousseau, Paris***

[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)

*48 èmes Journées Nationales de la SFMP – Marseille, 16 novembre 2018*



www.lecrat.fr

# Antidépresseurs et Grossesse

## Etat des lieux

---

- **Taux de femmes enceintes dépressives : 10 - 15%**
- **Taux femmes enceintes dépressives traitées (USA)**
  - 1990: 1-6% contre 2010: 7-13% (USA – Croen 2011)
  - 2.6% en France en 2014 (*Bénard-Larivière 2018*)
  - IRSS dans la grande majorité des cas
- **Progression prescriptions d'IRSS entre 1996 et 2005 pendant la grossesse (*Hiviid 2013*):**
  - x 4.5
- **Inquiétudes renforcées par:**
  - Chronicité des traitements psychotropes (toute la grossesse)
  - Craintes sur les effets à long terme chez les enfants exposés in utero



www.lecrat.fr

# Problématique générale

---

- **Bénéfice thérapeutique maternel passe parfois en arrière plan par crainte des risques pour le futur enfant**
  - Etudes nombreuses sur effets néfastes d'une absence de thérapeutique efficace en cours de grossesse (*Cohen 2006, Viguera 2007, Gold 2008...Jarde 2016*)
- **Pivot de l'évolution des pratiques en psychiatrie chez la femme enceinte: évolution des connaissances à propos des médicaments psychotropes et en particulier les antidépresseurs**

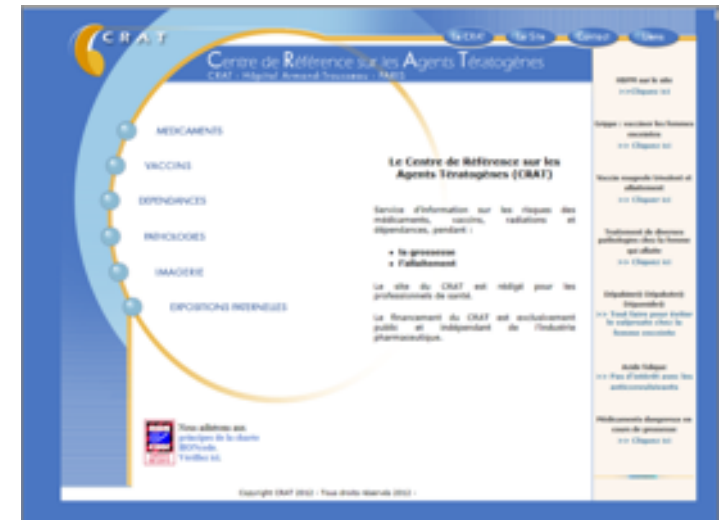
# Antidépresseurs

## Classes principales

[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)

- **Antidépresseurs**

- Tricycliques
- Inhibiteurs de recapture de la sérotonine
  - IRSS: sélectifs
  - IRSNa: inhibiteurs aussi de la noradrénaline
- Autres : mirtazapine...



# Passage placentaire des antidépresseurs

	T1/2	Exposition fœtale principe actif	Exposition fœtale métabolite
<b>IRSS</b>			
Citalopram	36 h	58 - 73%	63 - 71%
Fluoxétine	1 - 4 jours	64 - 71%	51 - 69%
Sertraline	26 h	29 - 73%	29 - 63%
Paroxétine	20 h	46%	–
Escitalopram	22 - 33 h	73%	70%
Fluvoxamine	15 h	8 - 78%	–
<b>IRSNa</b>			
Venlafaxine	5 h	72%	56%
Duloxétine	10 - 12 h	12%	–
<b>Tricycliques</b>			
Amitriptyline	31 - 46 h	–	–
Nortriptyline	16 - 19 h	68%	140%
Clomipramine	19 - 37 h	40%	55%



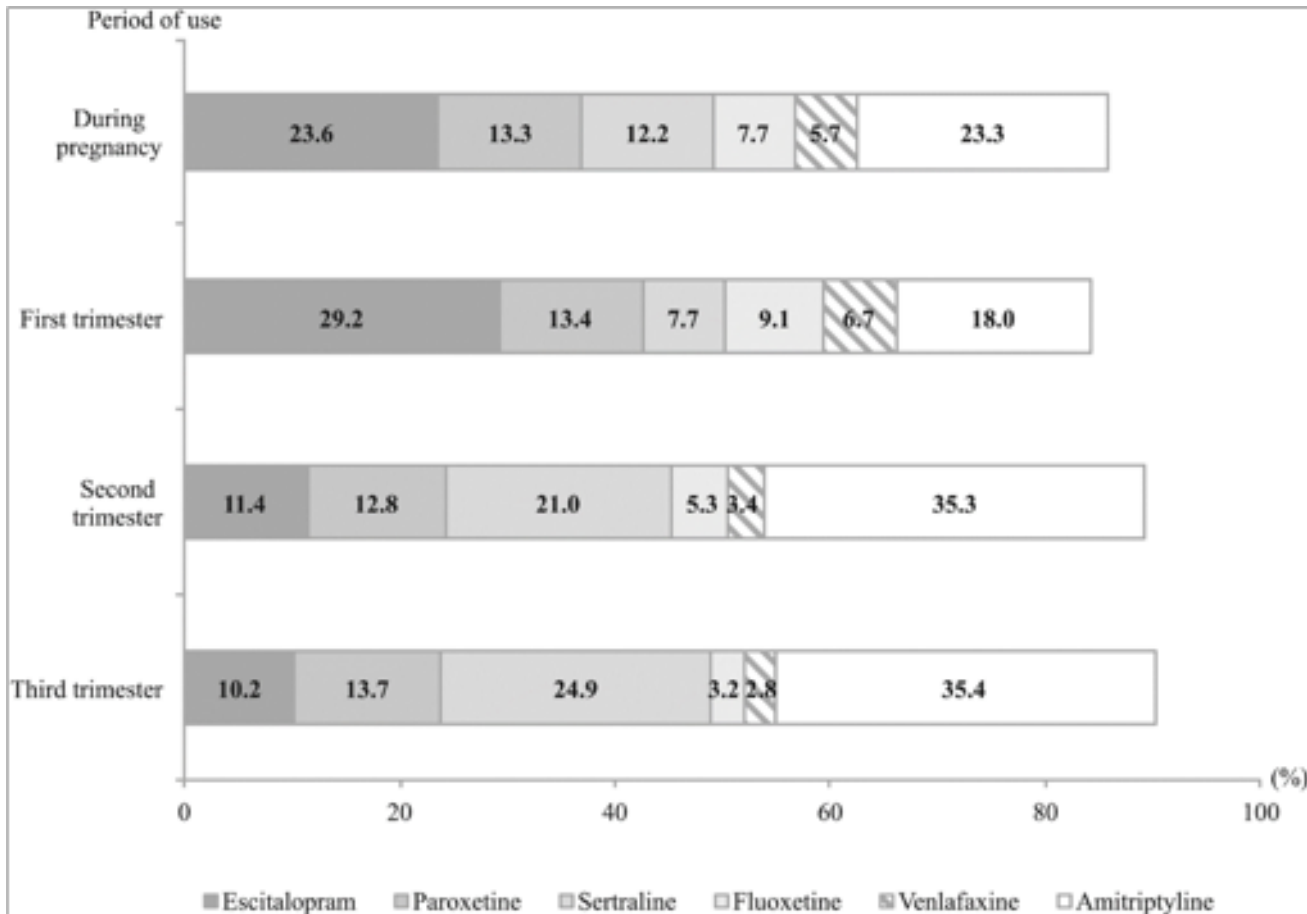
[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)

# Antidépresseurs tricycliques

---

- **Amitriptyline - Laroxyl®**
- **Clomipramine - Anafranil®**
- **Imipramine - Tofranil®**

# Place des tricycliques en cours de grossesse en France



n=2971



# Antidépresseurs tricycliques

---

## Aspect malformatif

- Aucun élément d'inquiétude sur le plan malformatif chez les femmes exposées au 1<sup>er</sup> trimestre.
- **Molécules de 1<sup>ère</sup> intention**
  - Clomipramine (**Anafranil®**), amitryptiline (**Laroxyl®**)



# Antidépresseurs tricycliques

---

## Aspect néonatal

- **Passage placentaire probable**, mais en proportion variée
  - Clomipramine : 50% (80% pour son métabolite actif)
- **Possibilité d'effets néonataux transitoires** en particulier pour les fortes doses maternelles jusqu'à l'accouchement
  - **Signes d'imprégnation ou de sevrage** (favorisé par un arrêt brutal du traitement maternel avant l'accouchement):
    - détresse respiratoire, hyperexcitabilité, troubles du tonus, ralentissement du transit et/ou sédation du nouveau-né.
- **Diminution systématique des doses maternelles en fin de grossesse n'est pas forcément la meilleure attitude.**

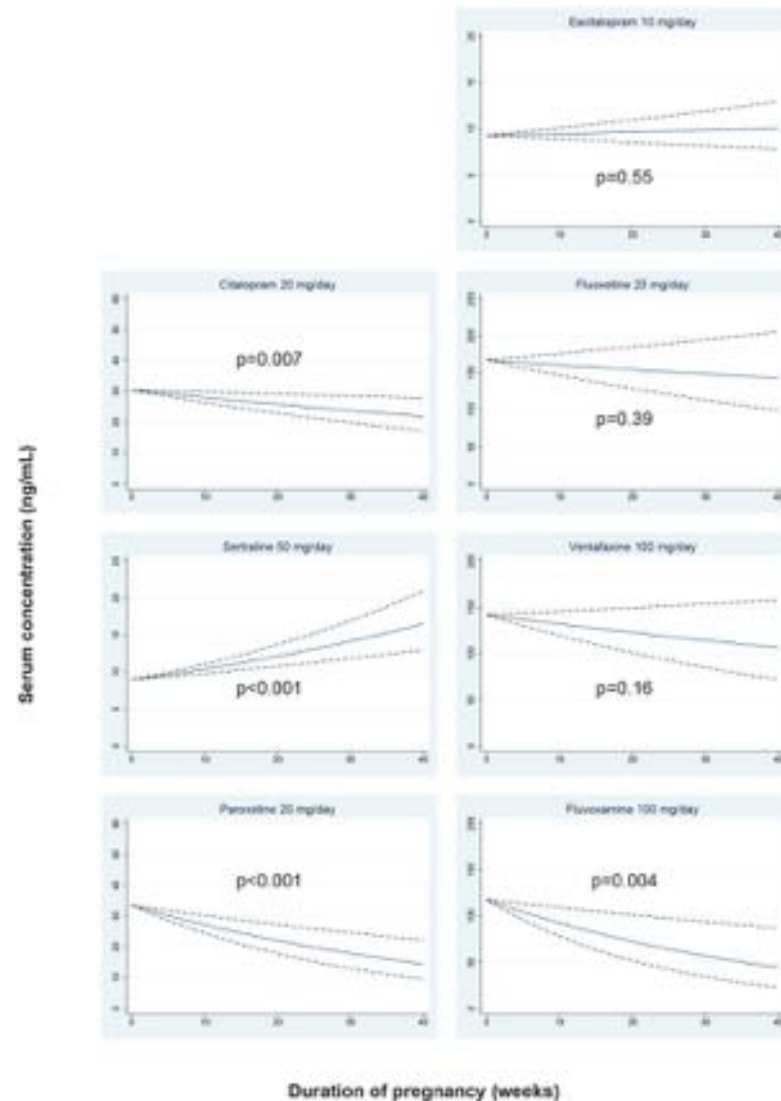
# Antidépresseurs IRS: IRSS et IRSNa

---

## Inhibiteurs de recapture de la sérotonine

- Sélectifs: IRSS
- + inhibition de recapture de la noradrénaline: IRSNa
- **IRSS**
  - Citalopram - Seropram®
  - Escitalopram - Seroplex®
  - Fluoxétine - Prozac®
  - Paroxétine - Deroxat®
  - Sertraline - Zoloft®
- **IRSNa**
  - Duloxétine - Cymbalta®
  - Venlafaxine - Effexor®

# Evolution des concentrations plasmatiques maternelles des IRS





www.lecrat.fr

# Antidépresseurs IRS

---

## Aspect tératogène

- **Pas d'augmentation du taux global des malformations pour la classe des IRS (IRSS et IRSNa)**
- **Pas d'augmentation du risque de cardiopathies congénitales**
  - Pour toute la classe
  - Pour certains IRSS incriminés : paroxétine, sertraline, fluoxétine...



www.lecrat.fr

# Antidépresseurs IRS

## Aspect néonatal

- **Signes transitoires et de courte durée: troubles de l'adaptation néonatale  $\approx$  30% des enfants**
  - Hyperexcitabilité, agitation, troubles de l'alimentation, troubles du sommeil, détresse respiratoire, pleurs incessants, difficulté d'adaptation à la vie extra-utérine sans plus de précisions
  - Parfois transfert en néonatalogie nécessaire
  - Cause de ces symptômes : **syndrome d'arrêt** ou **syndrome sérotoninergique** (imprégnation néonatale)



www.lecrat.fr

# Antidépresseurs IRS

## Aspect néonatal

- **HTAP et IRSS** (enfants  $\geq 37$  SA) (0.1 à 0.2 % population générale)
  - OR : 5.6 (2.0-15.4) *Chambers 2006*, RR : 3.7 (1.01-9.48) *Kallen 2008*, OR : 2.1 (1.5-3.0) *Kieler 2012*
  - **Résultats contestables** car tous les facteurs confondants non pris en compte : BMI et césarienne en dehors du travail...
  - 3 études ne retrouvent pas ce risque (*Andrade 2009, Wichman 2009, Wilson 2011*)



[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)

# Effets à long terme

---

- **Troubles neuro-développementaux et antidépresseurs maternels**



www.lecrat.fr

# Troubles neuro-développementaux et antidépresseurs

---

- **Troubles du spectre de l'autisme (USA et Europe Ouest)**
  - Désordres neuro-développementaux caractérisés par
    - Déficits de fonctions de socialisation et de communication
    - Comportements répétitifs et stéréotypés
  - Incidence en progression – Rôle de l'élargissement de la définition?
    - 4-5/10 000 en 1966 – 1/100 en 2011 (*Croen 2011*)
    - 5/1000 en 1980 - 1/88 en 2008 (*Rai 2013*)
- **TDA/H : troubles déficitaires de l'attention et hyperactivité**
  - Impulsivité, inattention, hyperactivité (*Laugensen 2013*).
- **Facteurs génétiques?**
  - 5 à 15% des cas (*Roullet 2013*)
- **Environnementaux?**



# Spectre autistique et antidépresseurs

Méthodologie	Effectifs	Age	Résultats
<b>Croen 2011</b> Cas-témoin Caroline du Nord	298 ASD* (20 sous AD**) 1507 contrôles	3.5-5 ans	-6.7% cas et 3.3% contrôles sous AD <b>OR = 2.2 (IC 95% 1.2-4.3)</b> -Si AD 1 <sup>er</sup> Trimestre <b>OR = 3.8 (IC 95% 1.8-7.8)</b> -Si IRSS <b>OR = 2.6 (IC 95% 1.3-5.4)</b> -Tricycliques - IRSNa: NS -Pas de rôle propre de la pathologie maternelle
<b>Rai 2013</b> Cas-témoin Stockholm	1679 ASD 16845 contrôles	> 3 ans	-Dépression maternelle et ASD: OR = 1.49 (IC 95% 1.08-2.08), mais surtout dû aux AD -21 ASD sous AD vs 98 contrôles sous AD <b>ORa = 3.34 (IC 95% 1.50-7.47) p=0.003</b> -ASD sans déficit intellectuel surtout -Dépression paternelle: pas d'effet
<b>Hviid 2013</b> Croisement de fichiers de cohortes Danemark (tout le territoire)	52 ASD / 6068 exposés aux IRSS 3752 ASD / 626 875 naissances	5.6 âge médian	-ASD : <b>RRa = 1.20 (IC 95% 0.90-1.61)</b> -IRSS au 1 <sup>er</sup> T: <b>RRa = 1.35 (IC 95% 0.97-1.87)</b> -Rôle pathologie maternelle sur ASD car si IRSS avant la G et pas pendant G: <b>RRa =1.46 (IC 95% 1.17-1.81)</b>
<b>Clements 2014</b> Cas-témoin Massachussets	1377 ASD 4022 contrôles	2-19 ans	-AD pendant la G entre ASD et contrôles <b>ORa = 1.10 (IC 95% 0.70-1.70)</b> -AD avant la G et ASD <b>ORa = 1.62 (IC 95% 1.17-2.23)</b> -Rôle pathologie maternelle
ASD*: Autism Spectrum Disorder AD**: Antidépresseurs			

# Rôle de la pathologie maternelle

**Table 3. Association between Period of SSRI Use and Autism Spectrum Disorders in Offspring.\***

Period of Maternal SSRI Use	Offspring with Autism Spectrum Disorder no.	Follow-up no. of person-yr	Rate Ratio (95% CI)		
			crude	age- and period-adjusted	fully adjusted
No use from 2 yr before pregnancy through delivery	3752	4,948,903	Reference	Reference	Reference
Use during pregnancy†	52	42,400	1.62 (1.23–2.13)	1.64 (1.25–2.16)	1.20 (0.90–1.61)
From 2 yr before pregnancy through delivery	29	25,436	1.50 (1.04–2.17)	1.53 (1.06–2.21)	1.08 (0.74–1.58)
Only during pregnancy	23	16,964	1.79 (1.19–2.69)	1.81 (1.20–2.72)	1.40 (0.92–2.13)
During first trimester	40	28,947	1.82 (1.33–2.49)	1.85 (1.36–2.53)	1.35 (0.97–1.87)
Use 2 yr to 6 mo before pregnancy but not during pregnancy	88	65,978	1.76 (1.42–2.27)	1.77 (1.43–2.19)	1.46 (1.17–1.81)

\* Offspring were followed from birth until January 1, 2010, or until the child reached 10 years of age, died or was lost to follow-up, or received a diagnosis of autism spectrum disorder — whichever came first. In addition to adjustment for age and calendar period, the rate ratios were adjusted for the mother’s age at birth, country of origin, place of residence, parity, psychiatric diagnoses before delivery, other drug use during pregnancy, smoking status during pregnancy, employment status, and level of education. Unless otherwise stated, variables were measured at the beginning of the pregnancy.

† The use of SSRIs during pregnancy was defined as use during the period from 4 weeks before the beginning of the pregnancy until delivery. Included in this category are use of SSRIs both before and during pregnancy and use of SSRIs only during pregnancy.



www.lecrat.fr

# Rôle de la pathologie maternelle

Research

JAMA Psychiatry | [Original Investigation](#)

## Association of Autism Spectrum Disorder With Prenatal Exposure to Medication Affecting Neurotransmitter Systems

Magdalena Janecka, PhD; Arad Kodesh, MD; Stephen Z. Levine, PhD; Shari I. Lusskin, MD;  
Alexander Viktorin, PhD; Rayees Rahman, BS; Joseph D. Buxbaum, PhD; Avner Schlessinger, PhD;  
Sven Sandin, PhD; Abraham Reichenberg, PhD

31 octobre 2018

- n= 1749 femmes exposées à un IRS en cours de grossesse
- ASD 2.12% vs. 1.45% chez témoins non exposés
- HR 1.05 (0.76-1.48)
- Rôle important de la pathologie maternelle et des co-morbidités maternelles



# Spectre autistique et antidépresseurs

---

- De nombreuses études sont publiées dans la littérature internationale
  - Majoritairement IRSS, moins IRSNa
- A ce jour, l'analyse détaillée des données disponibles **ne permet pas d'établir un lien de causalité entre la prise d'antidépresseurs IRSS/IRSNa en cours de grossesse et un risque de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants**
- Pour les études positives : l'importance statistique est très modeste à l'échelon individuel (1.25% vs 1.0% dans la population générale)
- D'autres facteurs pourraient expliquer les résultats positifs, en particulier le rôle propre de la pathologie maternelle



www.lecrat.fr

# Problématique générale des pathologies psychiatriques en cours de grossesse

---

- Situations fréquentes, avec de multiples intervenants : **coordonner** et **harmoniser** les messages aux futurs parents
- **Le traitement** de ces pathologies en cours de grossesse est une problématique essentielle
  - **Ne pas banaliser la prise de psychotropes**
  - Anticiper: conseils **pré-conceptionnels** (33% grossesses non programmées)
  - Apprécier le bien-fondé d'un projet de grossesse dans le contexte clinique de chaque patiente et accompagner ce projet
  - Savoir aider des patientes à différer leur projet de grossesse s'il le faut
  - Evaluer le bénéfice maternel et les conséquences materno-foétales d'une absence de traitement maternel (décompensation, hospitalisation, agression pharmacologique...)



[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)

# Problématique générale des pathologies psychiatriques en cours de grossesse

---

- Si l'on décide d'avoir recours à un traitement médicamenteux en cours de grossesse :
  - Choisir un traitement efficace
  - Eviter les polythérapies inutiles
  - Ne pas sous-doser en raison de la grossesse
  - Surveiller les concentrations plasmatiques s'il le faut
  - Réadapter les posologies maternelles à la hausse si besoin
  - Ne pas diminuer de façon systématique les posologies avant l'accouchement
  - Prendre en compte le désir d'allaitement
  - Multidisciplinarité de la prise en charge ++ : prévenir les pédiatres
  - Ne pas hésiter à faire des dosages au cordon
  - Réajuster s'il le faut les posologies maternelles dans le post-partum



www.lecrat.fr

# Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Site internet  
[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)

Conseils aux  
professionnels de santé  
Fax : 01 44 73 53 95

Consultations hospitalières  
Hôpital Armand Trousseau  
Pôle Périnatalité  
Paris



The screenshot shows the homepage of the Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). The header includes the CRAT logo and navigation links for 'Le CRAT', 'Le Site', 'Contact', and 'Liens'. The main content area features a vertical menu on the left with categories: MEDICAMENTS, VACCINS, DÉPENDANCES, PATHOLOGIES, IMAGERIE, and EXPOSITIONS MATERNELLES. The central text reads 'Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)' and describes the service as providing information on risks from medications, vaccines, and radiation during pregnancy and breastfeeding. It lists 'la grossesse' and 'l'allaitement' as key areas. A sidebar on the right contains a section on 'Pictogrammes "Grossesse" sur les boîtes de médicaments' with a warning icon and text about 'Médicaments et grossesse' leading to 'Généralités' and 'Médicaments dangereux'. Logos for HON, COM, and RSS are visible at the bottom left, and a copyright notice 'Copyright CRAT 2018 - Tous droits réservés 2018' is at the bottom center.