

## Antidépresseurs, grossesse et allaitement

### Introduction

La grossesse est associée à un haut risque d'épisodes dépressifs, particulièrement chez les femmes ayant un désordre affectif préexistant. Les études épidémiologiques indiquent que plus de 20 % des femmes enceintes peuvent présenter une dépression de différente sévérité et qu'entre 10 et 16% vont présenter les critères diagnostiques d'une dépression majeure<sup>(1,2)</sup>. Il a également été démontré que le risque de dépression mineure et majeure est plus élevé dans le second trimestre de la grossesse<sup>(3)</sup>. Il n'est donc pas surprenant que la dépression soit une des complications médicales les plus fréquentes associées à la grossesse<sup>(3,4)</sup>. Cet état peut avoir de graves conséquences, non seulement pour la femme mais également pour l'enfant.

Actuellement, la question controversée à savoir s'il est préférable de traiter ou non la dépression pendant la grossesse demeure. D'une part, il a été rapporté que la

dépression non-traitée serait associée à un jugement altéré chez la mère, à l'utilisation de drogues, d'alcool ou de tabac, à une diminution de l'appétit, à de l'insomnie, de l'anxiété, des idées suicidaires et à une aggravation de la dépression pouvant mener au développement de troubles psychotiques ou à une dépression post-partum. La dépression aurait également des répercussions sur la fonction foeto-placentaire, le taux de prématurité et à la croissance fœtale<sup>(3,5)</sup>. D'autre part, l'utilisation d'antidépresseurs pourrait causer des malformations congénitales majeures (pulmonaires et cardiaques) ou une toxicité néonatale, perturber le développement des organes et altérer le développement neurocognitif chez l'enfant<sup>(1,3,6-8)</sup>. En effet, tous les antidépresseurs traversent le placenta ce qui rend le fœtus vulnérable.

### Etiologie et diagnostic

Les critères diagnostiques de la dépression apparaissent dans le tableau I<sup>(3,4)</sup>. Pour confirmer le diagnostic de dépression, la présence d'au moins cinq critères est nécessaire, dont deux critères spécifiques.

Tableau I Critères diagnostiques de la dépression DSM-IV

Critères spécifiques	Critères non spécifiques
Humeur dépressive	Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie)
Pertes d'intérêt ou de plaisir pour les activités	Agitation ou ralentissement psychomoteur
Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inapproprié	Troubles de l'appétit (augmenté ou diminué avec perte ou gain de poids)
Idées suicidaires récurrentes	Difficulté de concentration
	Fatigue ou perte d'énergie

Plusieurs facteurs étiologiques peuvent expliquer le risque accru de dépression chez la femme enceinte, notamment les changements hormonaux et neuroendocriniens de même que les ajustements psychosociaux. Étant donné la prévalence élevée de dépression, il est important de suivre les femmes enceintes afin de détecter tous signes et symptômes reliés à ce désordre le plus tôt possible. De plus, la grossesse est un moment propice pour ce suivi car les femmes consultent régulièrement un médecin.

### Pharmacologie

Il est important de consulter un spécialiste afin de voir quelle thérapie convient le mieux à chaque personne selon les facteurs de risque et de la sévérité de la dépression. L'utilisation des mesures non pharmacologiques, telles la lumbinothérapie et la consultation, est à préconiser pour le traitement initial des symptômes légers à modérés. Les traitements pharmacologiques utilisés pour traiter la

dépression chez la femme enceinte sont présentés dans le tableau II. Le choix du traitement se fait en fonction des données d'innocuité du médicament pour le fœtus, de la réponse clinique antérieure, des comorbidités, des effets indésirables, du risque d'interaction médicamenteuse et la possibilité d'allaitement. Il est important d'augmenter la dose des médicaments de façon graduelle afin de prévenir les effets secondaires. Les doses de médicaments doivent parfois être augmentées chez la femme enceinte étant donné que le volume de distribution augmente chez ces dernières ce qui signifie que la concentration maximale du médicament diminue pour une même dose. Une réponse optimale est généralement obtenue en quatre à six semaines. S'il y a absence de réponse après cette période, il est alors indiqué de changer d'agent. La durée de traitement d'une dépression devrait être d'au moins un an lorsque les signes et symptômes de la dépression sont contrôlés.

Tableau II Traitements pharmacologiques de la dépression durant la grossesse<sup>(4)</sup>

Médicaments	Posologie usuelle	Effets secondaires	Utilisation
<b>ISRS</b>			
<b>Citalopram (Celexa<sup>MD</sup>)</b>	20-40 mg/j (max:60 mg/j)	Nausées, bouche sèche, somnolence, gain de poids, dysfonction sexuelle, agitation.	<u>Première ligne de traitement</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoxétine est l'agent le mieux documenté.</li> <li>Paroxétine serait associé à un risque accru de malformations cardiaques.</li> </ul>
<b>Escitalopram (Cipralax<sup>MD</sup>)</b>	10-20 mg/j (max:20 mg/j)		
<b>Fluoxétine (Prozac<sup>MD</sup>)</b>	20-40 mg/j (max:80 mg/j)		
<b>Fluvoxamine (Luvox<sup>MD</sup>)</b>	150-200 mg/j (max:300 mg/j)		
<b>Paroxétine (Paxil<sup>MD</sup>)</b>	20-40 mg/j (max:50 mg/j)		
<b>Sertraline (Zoloft<sup>MD</sup>)</b>	50-100 mg/j (max:200 mg/j)		
<b>ADT</b>			
<b>Amitriptyline (Élavil<sup>MD</sup>)</b>	75-200 mg/j (max:300 mg/j)	Effets anticholinergiques, hypotension orthostatique, gain de poids, sédation, nausées, dysfonction sexuelle.	<u>Deuxième ligne de traitement</u> en raison des interactions et effets secondaires <ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptyline, clomipramine et imipramine sont les agents les mieux documentés.</li> <li>Désipramine et nortriptyline, amines secondaires et métabolites de l'imipramine et de l'amitriptyline, causeraient moins d'effets secondaires.</li> </ul>
<b>Clomipramine (Anafranil<sup>MD</sup>)</b>	100-250 mg/j (max:200 mg/j)		
<b>Nortriptyline (Aventyl<sup>MD</sup>)</b>	75-150mg/j (max:150 mg/j)		
<b>Désipramine (Norpramine<sup>MD</sup>)</b>	75-300 mg/j (max:300 mg/j)		
<b>Imipramine (Tofranil<sup>MD</sup>)</b>	75-300 mg/j (max:300 mg/j)		
<b>AUTRES</b>			
<b>Bupropion (Wellbutrin<sup>MD</sup>)</b>	150-300 mg/j (max:300 mg/j)	Agitation, insomnie, anorexie.	<u>Troisième ligne de traitement</u> si autres antidépresseurs inefficaces ou bon contrôle de la dépression avec ce médicament
<b>Mirtazapine (Remeron<sup>MD</sup>)</b>	30-45 mg/j (max:45 mg/j)	Sédation, gain de poids.	
<b>Trazodone (Désyrel<sup>MD</sup>)</b>	300-400 mg/j (max:600 mg/j)	Hypotension orthostatique, bouche sèche, nausées, céphalées, somnolence.	
<b>Venlafaxine (Effexor<sup>MD</sup>)</b>	112.5-225 mg/j (max:225 mg/j)	Nausées, somnolence, insomnie, bouche sèche.	

## Études cliniques

### Importance de traiter la femme enceinte

Il est important que la femme enceinte soit dans le meilleur état mental possible durant et après la grossesse pour sa sécurité et celle de l'enfant. En effet, la dépression non-traitée peut avoir de graves répercussions chez la femme enceinte et le fœtus. De plus, des études récentes démontrent que 43% des femmes ont rechuté après une dépression majeure durant leur grossesse. Seulement 26 % des femmes ayant poursuivi leur médication durant leur grossesse ont rechuté comparativement à 68 % des femmes ayant cessé leur traitement. Il est donc important que les femmes poursuivent leur traitement antidépresseur durant la grossesse. Pour les femmes présentant des signes de dépression durant la grossesse, le médecin traitant devra dans chaque cas évaluer les risques et les bénéfices avec la patiente. Il est avantageux de prévoir la grossesse chez les jeunes femmes afin de débiter un traitement sans risque.

### Risques pour le fœtus

#### Malformations congénitales

Quelques études ont rapportées une faible augmentation du risque cardiovasculaire chez les enfants de mère prenant la paroxétine (0,5 à 2%)<sup>(10-12)</sup>. Une étude sur l'utilisation des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans les 20 premières semaines de gestation a documenté une faible augmentation du risque d'hypertension pulmonaire chez le nouveau-né. Selon les auteurs de l'étude, 3,7 % des enfants exposés comparativement à 0,7 % des enfants du groupe contrôle ont présenté ce trouble<sup>(13)</sup>. Quelques études suggèrent que la prise de benzodiazépines et d'inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) durant le premier trimestre augmenterait le risque de malformations congénitales<sup>(3,9)</sup>. Par contre, une méta-analyse ainsi que deux études ayant évalué plus de 4500 expositions n'ont pas démontré d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures chez la femme utilisant des antidépresseurs<sup>(14-16)</sup>. De plus, les résultats d'une autre étude ont démontré qu'il n'y avait aucune association entre la prise d'ISRS par la femme enceinte et l'augmentation du risque de malformations congénitales majeures, incluant l'hypertension pulmonaire du nouveau-né et les malformations cardiaques<sup>(17,18)</sup>. Il existe peu d'information sur les autres ISRS, mais une étude

prospective laisse entendre que la fluvoxamine, la sertraline et la paroxétine n'augmenteraient pas le risque de malformations<sup>(19)</sup>. L'utilisation des antidépresseurs tricycliques (ADT) semble aussi sécuritaire<sup>(3)</sup>.

#### Faible poids à la naissance

L'utilisation d'IMAO n'est pas recommandée chez la femme enceinte car certaines études réalisées chez les animaux ont démontré que l'exposition à ces agents était reliée à une diminution de la croissance fœtale. De plus, il y aurait un risque accru de crises hypertensives et une augmentation de la tension artérielle<sup>(3,18)</sup>. Une étude effectuée avec les ISRS a rapporté une augmentation non significative du risque de nouveau-né à faible poids<sup>(20)</sup>.

#### Toxicité chez le nouveau-né

Quelques cas de toxicité chez le nouveau-né ont été rapportés. Une étude a entre autres affirmé que 30 % de tous les enfants ayant été exposés aux ISRS, durant le troisième trimestre de la grossesse, ont présenté des signes et symptômes de toxicité. Ces symptômes prenaient en moyenne deux jours pour disparaître<sup>(17,18)</sup>. Cette toxicité n'apparaît pas chez tous les enfants car elle varie en fonction de leur métabolisme et ne dépend pas de la dose maternelle donnée. Les ADT causeraient également cette toxicité. Les benzodiazépines causeraient plutôt des signes et symptômes reliés au sevrage<sup>(3)</sup>.

#### Développement neurocognitif

Trois études longitudinales ont été effectuées jusqu'à l'âge de sept ans chez des enfants exposés aux antidépresseurs. Aucune n'a démontré une différence significative au niveau du quotient intellectuel, du langage ou du comportement<sup>(22,23)</sup>. Par contre, plusieurs observations sont encore nécessaires afin de déterminer avec certitude les effets à long terme de l'exposition aux antidépresseurs chez les enfants.

#### Allaitement

Plusieurs études démontrent les bienfaits de l'allaitement mais également le transfert des antidépresseurs dans le lait maternel. Étant donné que le risque de rechute et de dépression est élevé en post-partum, il est important de traiter ces patientes, donc d'évaluer les risques associés. Le tableau III présente les traitements pharmacologiques de la dépression durant l'allaitement.

**Tableau III Traitements pharmacologiques de la dépression durant l'allaitement<sup>(18,24)</sup>**

Médicaments	Passage dans le lait maternel (% dose maternelle ajustée selon le poids)	Utilisation
ISRS	<i>Faible à modéré (1-10%)</i>	<u>Première ligne de traitement</u> Prudence avec la fluoxétine car passage plus élevé (2-19%)
ADT	<i>Faible (&lt; 5%)</i>	<u>Deuxième ligne de traitement</u> en raison des nombreux effets indésirables et des interactions
Bupropion (Wellbutrin <sup>MD</sup> )	<i>Faible (&lt;2%)</i>	<u>Troisième ligne de traitement</u> car peu documenté
Mirtazapine (Remeron <sup>MD</sup> )	<i>Faible (&lt;2%)</i>	<u>Troisième ligne de traitement</u> car peu documenté
Trazodone (Désyrel <sup>MD</sup> )	<i>Faible (&lt;1%)</i>	<u>Troisième ligne de traitement</u> car peu documenté
Venlafaxine (Effexor <sup>MD</sup> )	<i>Modérée (5-10%)</i>	<u>Troisième ligne de traitement</u> car peu documenté

### Discussion

La majorité des études sur l'utilisation des antidépresseurs chez la femme enceinte et allaitant viennent démontrer une faible augmentation du risque. Étant donné que les risques pour le fœtus semblent faibles et que, par ailleurs, la détérioration de l'état de santé de la mère et ses conséquences peuvent avoir des effets néfastes, il paraît clair que les risques de ne pas recevoir un traitement antidépresseur est plus grand que le risque d'effets secondaires associé au traitement lors de la grossesse. De plus, les bénéfices de l'allaitement sont généralement plus importants que les risques associés à la médication.

Les ISRS sont le premier choix de traitement chez la femme enceinte ou allaitant car ils sont sécuritaires, bien documentés, causent peu d'effets indésirables et ont peu d'interactions. Par contre, l'utilisation de la paroxétine est à éviter si possible lors de la grossesse à cause des cas de malformations cardiaques rapportées. Son utilisation n'est toutefois pas contre-indiquée si on est en présence d'une bonne réponse clinique. Il ne faut pas oublier que la paroxétine est l'un des ISRS les plus utilisés donc il est normal que plus de cas soient rapportés. Les ADT devraient être utilisés en deuxième ligne en raison de leurs nombreux effets indésirables et interactions. La désipramine et la nortriptyline, des amines secondaires, causeraient moins d'effets secondaires. De plus, on peut les utiliser de façon sécuritaire car on a beaucoup de recul avec leurs précurseurs (amitriptyline et imipramine). Les ADT sont également sécuritaires lors de l'allaitement car un faible pourcentage se retrouve dans le lait maternel. La femme enceinte devrait éviter l'utilisation d'IMAO à cause du risque de malformations augmenté, du risque accru de crises hypertensives et de l'augmentation de la

tension artérielle<sup>(3,18)</sup>. Si des benzodiazépines doivent être utilisées, il est préférable de privilégier de petites doses et les agents possédant de courtes demi-vies. Finalement, d'autres observations ou études de cas devront être effectuées avec la trazodone, le bupropion, la venlafaxine et la mirtazapine afin de documenter davantage leur sécurité. Par contre, leur utilisation n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitant stabilisée avec ce traitement. Il existe peu de données sur les produits naturels comme le millepertuis et les oméga-3 donc leur utilisation lors de la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

### Conclusion

Étant donné la prévalence élevée de dépression reliée à la grossesse et des conséquences reliées, il est important de traiter adéquatement les femmes enceintes et allaitant avec une pharmacothérapie au besoin. L'utilisation des mesures non-pharmacologiques, dont la psychothérapie, est la méthode la plus sécuritaire, donc à privilégier, car elle permet d'éviter l'exposition aux médicaments. Si l'utilisation d'antidépresseurs s'avère nécessaire, il est important d'utiliser les médicaments les plus sécuritaires pour l'enfant et d'éviter les combinaisons. La décision d'utiliser ou non un antidépresseur doit être prise conjointement avec la patiente et le médecin traitant. Pour les femmes prenant déjà des antidépresseurs et voulant arrêter, il est important pour elle de consulter un professionnel de la santé et de le faire graduellement. En effet, le risque de rechutes étant important, la poursuite du traitement ou la diminution progressive de la médication est souhaitable.

**Préparé par :** Anne-Marie Léveillée, résidente en pharmacie, Hôpital St-François D'Assise du CHUQ

**Révisé par :**

Éric Proulx, pharmacien, CHUL du CHUQ

**Références**

- 1) Bellantuono C, Migliarese G, Imperadore G. Pharmacology therapy of depression during pregnancy [résumé]. *Recenti Prog Med* 2006; 97(2):94-107.
- 2) Flynn HA, Blow FC, Marcus SM. Rates and predictors of depression treatment among pregnant women in hospital-affiliated obstetrics practices. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28(4):289-95.
- 3) Misri S, Lusskin S. Management of depression in pregnant women, [En ligne]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (page consulté en janvier 2008).
- 4) Kennedy SH, Parikh SV, Eisfeil BS. Depression. Dans: Gray J. *Therapeutic Choices*. 4e éd. Edition. Association des pharmaciens du Canada, éditeurs; 2003. p.43-50.
- 5) Hendrick V, Altshuler L. Management of major depression during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(10):1667-73.
- 6) Blier P. Pregnancy depression, antidepressants and breastfeeding. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31 (4):226-8.
- 7) Einarson A, Koren G. Prescribing antidepressants to pregnant women: what is a family physician to do? *Can Fam Physician*. 2007; 53(9): 1412-4.
- 8) Boksa P. Antidepressant use during pregnancy. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26 (1): 17-9.
- 9) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Livret Médicaments et Grossesse Psychiatrie, [En ligne]. [http://afssaps.sante.fr/htm/10/grossess/livret\\_ps\\_y.pdf](http://afssaps.sante.fr/htm/10/grossess/livret_ps_y.pdf) (page consulté en janvier 2008)
- 10) GlaxoSmithKline. New safety information regarding paroxetine: findings suggest increased risk over other antidepressants, of congenital malformations, following first trimester exposure to paroxetine. Septembre 29, 2005.
- 11) Kallen B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006; 21(3):221-2.
- 12) Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et coll. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy : A multicenter, prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 2005; 20:459.
- 13) Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et coll. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354(6):579-87.
- 14) Koren G, Matsui D, Einarson A, et coll. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMAJ* 2005;172(11):1457-9.
- 15) Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(12):823-7.
- 16) Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6): 1289-96
- 17) Wichman CL. Prevalence of selective serotonin reuptake inhibitors use in pregnant women. Abstract NR41 presented May 21 at the Proceedings of the American Psychiatric Association meeting; 2007. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to foetal and*

- neonatal risk. 7e ed. Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- 18) Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 1998; 279(8): 609-10.
- 19) Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et coll. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arc Gen Psychiatry* 2006; 17(6):701-4.
- 20) Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, et coll. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160 (2):173-6.
- 21) Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et coll. Neurodevelopment following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1889-95.
- 22) Misri S, Reebye P, Kendrick K, et coll. Internalizing behaviors in 4-year-old children exposed in utero to psychotropic medications. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1026-32.
- 23) Martin B, Saint-André M. Dépression et troubles anxieux. Dans : Ferrera E. Grossesse et allaitement, guide thérapeutique. 1<sup>er</sup> éd. Montréal. Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007. p.539-559.