

Les antidépresseurs durant l'allaitement : Quelle balance bénéfice/risque?

Etienne Weisskopf
Pharmacien, PhD student

Groupe de Pharmacie hospitalière et clinique – UniGe & Division de
Pharmacologie et Toxicologie Cliniques - CHUV

PLAN DE PRÉSENTATION



- I. Contexte épidémiologique
- II. Impact de la dépression
- III. Prise en charge de la dépression
- IV. Les antidépresseurs
- V. Risques liés aux antidépresseurs pour l'enfant allaité
- VI. Bénéfices de l'allaitement
- VII. Conclusion
- VIII. Perspectives: Etude SSRI-Milk

CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

TROUBLES MENTAUX = cause principale de mauvaise santé et de handicap dans les sociétés occidentales.¹

↳ femmes en âge de procréer ont deux fois plus de risque de développer une dépression majeure pendant la vie que les hommes;²

↳ jusqu'à 1 femme sur 5 souffre de symptômes dépressifs durant la grossesse et la période postpartum.²

1. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/facts-and-figures> ; 2. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012 Nov;97(6):F472-6

IMPACT DE LA DÉPRESSION



COMPORTEMENTS MATERNELS À RISQUE ET FONCTIONNEMENT RALENTI

Consommation de tabac, d'alcool ou de drogues, mauvais suivi médical, malnutrition;^{1,2}

Accomplissement des devoirs maternels et établissement du lien mère – enfant;¹

Isolement social, détresse psychique, problèmes affectifs et relationnels;^{1,2}

Infanticide et de suicide;³

IMPACT SUR L'ENFANT

Troubles du comportement et émotionnels, ralentissement du développement cognitif et de l'acquisition du langage, diminution du QI.⁴

1. Can Fam Physician. 2004 Jan;50:37-9 ; 2. Rev Med Suisse. 2008 Feb 13;4(144):392, 394, 396-7 ; 3. Arch Womens Ment Health. 2005 Jun;8(2):77-87 ; 4. Arch Womens Ment Health. 2003 Nov;6(4):263-74

PRISE EN CHARGE DE LA DÉPRESSION

DÉPRESSION MINEURE À MODÉRÉE: psychothérapie

Si: historique de dépression majeure, persistance de symptômes légers pendant 2 ans, inefficacité



DÉPRESSION MODÉRÉE À MAJEURE: antidépresseur (SSRI) ou en combinaison avec psychothérapie

<http://publications.nice.org.uk/depression-in-adults-cg90/guidance>

LES ANTIDÉPRESSEURS (I)

TAUX DE RÉPONSE

“The magnitude of benefit of antidepressant medication compared with placebo increases with severity of depression symptoms and may be minimal or nonexistent, on average, in patients with mild or moderate symptoms.”¹

- patientes ne bénéficiant pas de l'effet thérapeutique
= bébés exposés inutilement.

1. JAMA. 2010 Jan 6;303(1):47-53 ; 2. PLoS Med. 2008 Feb;5(2):e45.

LES ANTIDÉPRESSEURS (II)



RISQUE DE RÉCIDIVE

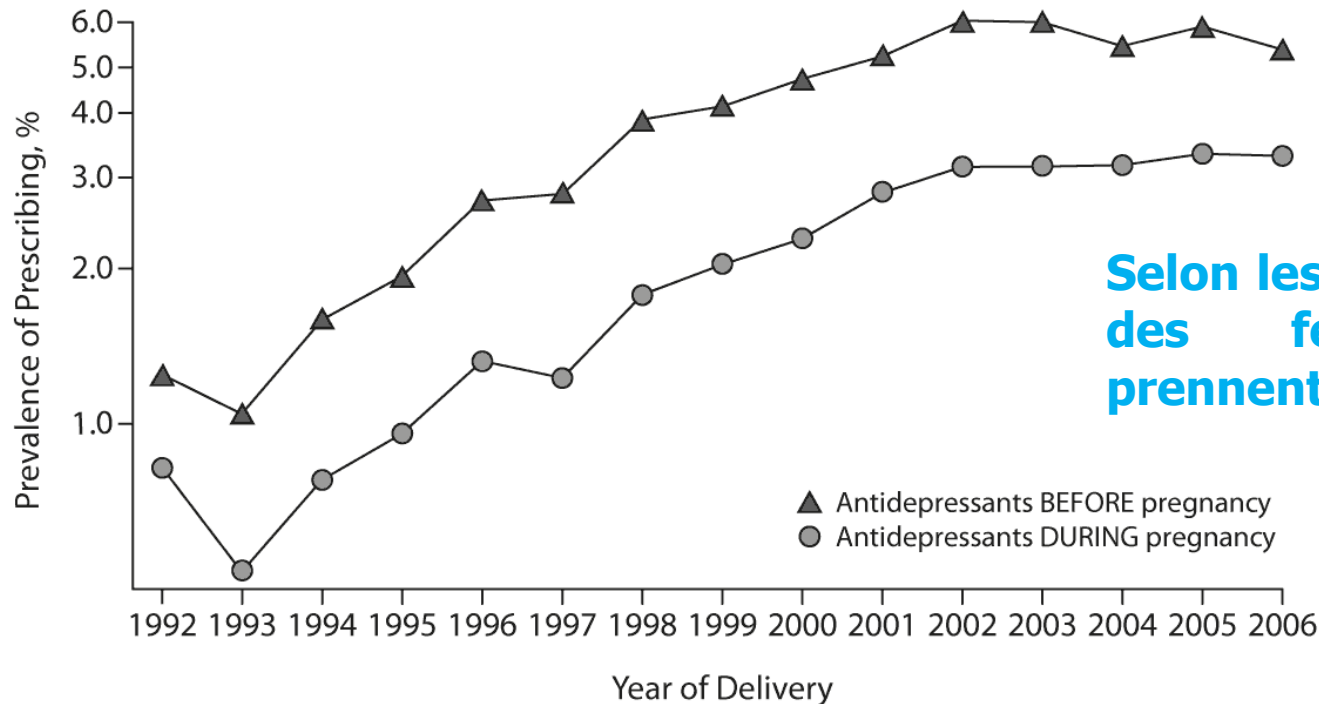
- Les patientes qui arrêtent leur traitement prématurément pendant la grossesse ont presque 3 fois plus de risque de faire une récidive¹

INDICATION/BÉNÉFICES DU
TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

1. JAMA. 2006 Feb 1;295(5):499-507

LES ANTIDÉPRESSEURS (III)

Figure 1. Time Trends of the Prevalence of Antidepressant Prescribing^a



**Selon les études, jusqu'à 8%
des femmes enceintes
prennent un antidépresseur.**

^aFor individuals at 0–6 months before pregnancy and during pregnancy. Includes individuals who received at least 2 prescriptions within 3 months (logarithmic scale shows consistent proportionate differences between time periods).

RISQUES LIÉS AUX ANTIDÉPRESSEURS (I)

passage lacté en petite quantité associé occasionnellement à des [plasm]
chez l'enfant

ANTIDÉPRESSEUR	DOSE RELATIVE (RID)
Citalopram	n=43 : 5% (2.5-9.4%)
Escitalopram	n=10 : 4.6-7.7%*
Fluoxétine	n=62 : 6.5% (1.1-12%*)
Fluvoxamine	n=8 : 0.8-1.38%
Paroxétine	n=78 : 1.4% (1.2-5.6%)
Sertraline	n=52 : 0.5-3%

† $\frac{[\text{plasma}]_{\text{enfant}}}{[\text{plasma}]_{\text{mère}}}$

* incl. métabolite actif

<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>

RISQUES LIÉS AUX ANTIDÉPRESSEURS (II)

CONSÉQUENCES CLINIQUES POUR L'ENFANT ALLAITÉ

à court terme: rares cas d'irritabilité, agitation, troubles du sommeil, coliques etc.

↳ réversible après arrêt de l'allaitement ou réduction de la dose

à long terme: impact sur le développement des enfants exposés (?)

BÉNÉFICES DE L'ALLAITEMENT



L'OMS et l'*American Academy of Pediatrics* recommandent l'allaitement exclusif durant les 6 premiers mois de vie, ainsi que sa poursuite jusqu'à l'âge de 2 ans en complément de l'alimentation solide.^{1,2}

NUTRITIONNEL = composition nutritive adaptée à l'enfant;

IMMUNOLOGIQUE = diminution du risque d'infections respiratoires basses, d'otite moyenne, d'infections gastro-intestinales, d'entérocolite nécrosante, d'allergies etc.;²

MÉTABOLIQUE = diminution du risque d'obésité, de diabète de type I+II etc.;²

RELATIONNEL = établissement du lien mère-enfant;

MATERNEL = involution de l'utérus plus rapide, diminution de la perte de sang au postpartum, diminution du risque de maladies CV, de cancers etc.²

1. <http://www.who.int/topics/breastfeeding/fr/> ; 2. <http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-3552>

CONCLUSION (I)

Quand la maman a besoin d'un traitement antidépresseur:

- diminution du risque de rechute
- meilleur fonctionnement maternel
- lien mère-enfant
- faible passage lacté
- bénéfices allaitement



- (exposition inutile)
- effets secondaires chez l'enfant à court (et long?) terme
- risque d'accumulation si longue demi-vie ou métabolite actif, prématurité ou dysfonctions organiques

➔ Balance bénéfice/risque favorable

➔ Par précaution, assurer la surveillance de l'enfant par un parent ou un proche

ETUDE SSRI-MILK



ETUDE PROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE, PARALLÈLE, OUVERTE ET OBSERVATIONNELLE
DÉBUTÉE À LAUSANNE (08.2012) ET LYON (07.2013) ; PROCHAINEMENT À GENÈVE ET NANCY
RECRUTEMENT SUR 2 ANS : 300-400 PATIENTES

OBJECTIFS PRIMAIRES

- ↳ **Concentrations de SSRI/SNRI dans le sang et le lait maternel**
- ↳ Identification des **facteurs susceptibles d'expliquer la [variabilité]** (démographiques, génétiques, environnementaux et stéréochimique).
- ↳ Simulation **du degré d'exposition** à ces médicaments **pour l'enfant allaité.**

OBJECTIFS SECONDAIRES

- ↳ **Adaptation néonatale** des enfants exposés in utéro.
- ↳ **Suivi neuro-développemental** d'un sous-groupe d'enfant exposés aux SSRI/SNRI in utero et /ou durant l'allaitement, à la naissance, à 6, 18 et 36 mois versus un groupe contrôle.
- ↳ **Suivi de la croissance** des enfants exposés à la naissance, à 6, 18, et 36 mois.
- ↳ **Qualité des liens précoces mère-enfant** à 6 mois d'un sous-groupe d'enfant exposés.

MERCI DE VOTRE ATTENTION

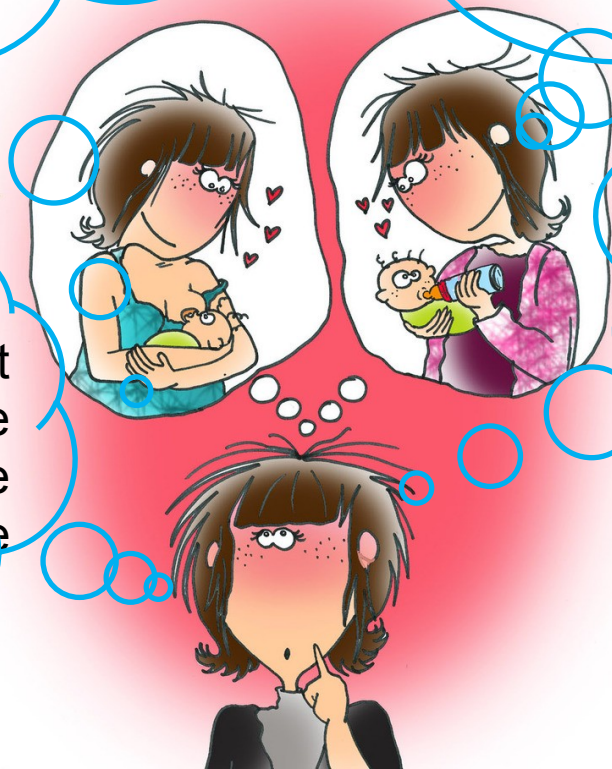
SSRI et allaitement

...l'allaitement maternel fait partie d'un bon départ dans la vie. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande d'allaiter exclusivement pour six mois...

...troubles de l'alimentation et du sommeil, difficultés respiratoires, crises convulsives, variations de la température corporelle, hypoglycémie, tremblements, tonus musculaire anormal, hyperréflexie, vomissements, irritabilité anormale et pleurs permanents...

...la dépression peut interférer avec votre capacité à prendre soin de vous et de votre bébé...

...le citalopram passe dans le lait maternel. On suppose que l'enfant allaité reçoit env. 5% de la dose de la mère. Le sevrage s'impose si un traitement par Citalopram-Mepha s'avère nécessaire...



En réserve

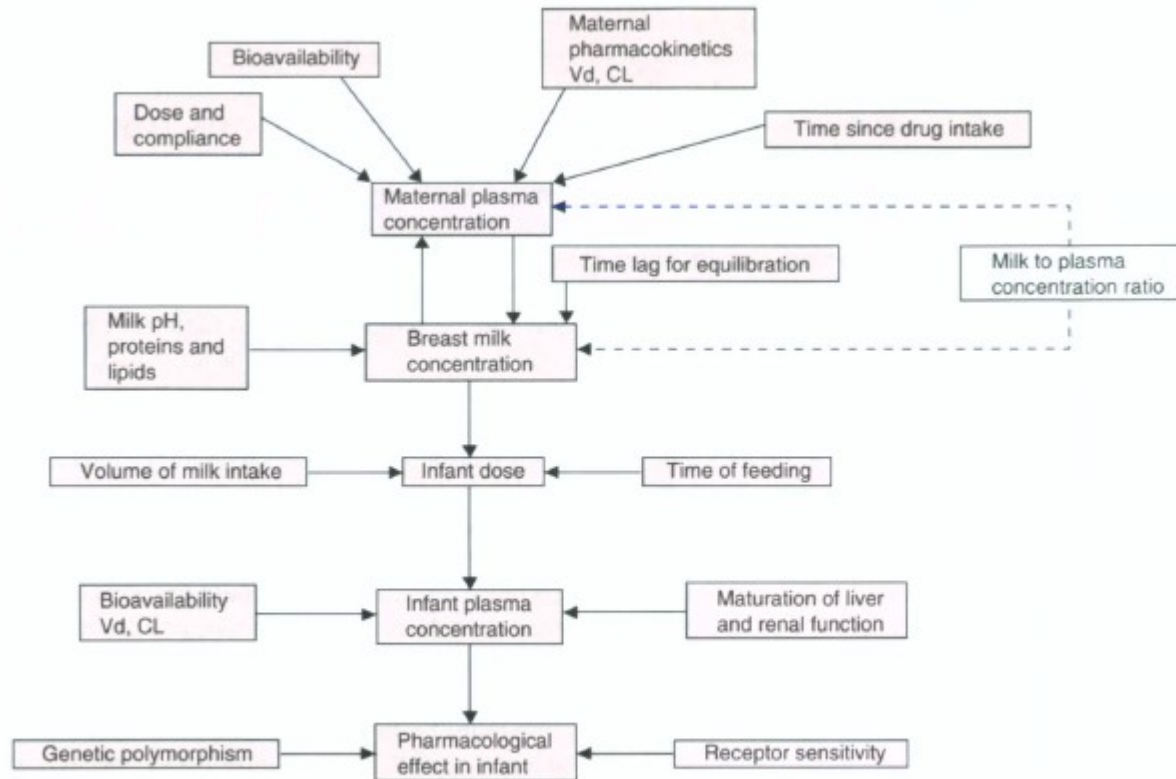


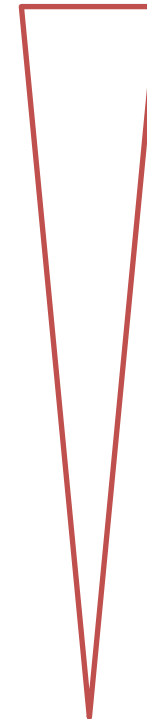
Fig. 1. Schematic presentation of determinants of drug concentration in milk and potential exposure of the infant.^[2] Abbreviations: CL = total body clearance; Vd = apparent volume of distribution.

- Peu d'évidence → population systématiquement exclue des études randomisées
- RCT: sertraline vs. placebo (n=14 resp. 8), historique de dépression pp après accouchement: 25 mg/jour → 50 mg/j après 4 sem → 75 mg/j après 5-17 sem puis arrêt progressif ; 8 mesures de concentration sérique
 - 5 personnes ont rechutées: 4 dans le groupe placebo, 1 dans le groupe sertraline (p=0.04)
 - récurrence à partir de 5 sem (placebo) vs. 17 sem (sertraline) (p=0.02)

RISQUES LIÉS AUX ANTIDÉPRESSEURS (I)

Niveaux de preuve – données allaitement

- VIII** Données humaines – Effets pharmacologiques chez l'enfant
- VII** Données humaines – Concentration médicamenteuse chez l'enfant
- VI** Données humaines – therapeutic infant dose (TID)
- V** Données humaines – relative infant dose (RID)
- IV** Données humaines – absolute infant dose (AID)
- III** Données humaines – milk to plasma ratio (M/P)
- II** Données animales
- I** Propriétés physicochimiques et pharmacologiques – taille/poids moléculaire, nature, degré d'ionisation, lipophilie, biodisponibilité, volume de distribution, liaison protéique, demi-vie d'élimination, toxicité



Niveau de
preuve