

Les complications néonatales liées aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

Brigitte Martin

Présentation d'un cas

Le pédiatre de votre hôpital vous demande le suivi recommandé pour un nouveau-né dont la mère a reçu du citalopram, pendant toute la grossesse, pour soigner un trouble anxieux. Doit-on mettre l'enfant sous observation ? Un moniteur d'apnée est-il nécessaire ?

Introduction

La paroxétine mise à part, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, ne comportent pas de risques tératogènes selon les données actuelles¹. Cependant, au cours des dernières années, Santé Canada a émis des avis informant la population des complications potentielles pour les nouveau-nés exposés aux ISRS à la fin de la grossesse^{2,3}. Ces avis ont semé le doute quant à la conduite à tenir à l'approche de l'accouchement pour les femmes sous traitement durant la grossesse et, parallèlement, au suivi à effectuer chez les nouveau-nés exposés.

Cet article vise à faire le point sur les complications néonatales liées aux ISRS, à mettre en perspective les risques néonataux et à émettre des recommandations pour le suivi des enfants.

Incidence des complications

Plusieurs études de cohorte ont été menées pour préciser le risque de complications néonatales dues à la prise d'ISRS. En 2005, une méta-analyse a recensé neuf études portant sur plus de 1000 nouveau-nés ayant été exposés au médicament à la fin de la grossesse⁴. Malgré l'hétérogénéité des devis de recherche, les chercheurs ont dégagé un risque de complications néonatales augmenté de trois fois (risque relatif (RR) 3,0 [IC95 % 2,0-4,4]) et un risque d'admission en soins spécialisés augmenté de près de trois fois (RR 2,6 [IC95 % 1,4-4,7]). En termes absolus, on estime que 20 à 30 % des nouveau-nés exposés au médicament vont présenter des signes de nature et de gravité variées⁵.

Présentation des signes néonataux

Les symptômes respiratoires et centraux sont prédominants, avec un risque relatif de difficultés respiratoires de 2,3 (IC95 % 1,6-3,2) et un risque relatif de convulsions de 4,1 (IC95 % 1,5-11,0)⁴. Une étude rétrospective récente décrit également surtout des signes respiratoires (tachypnée, tirage), centraux (trémulations, irritabilité, hyper ou hypotonie) et parfois digestifs. Bien qu'elles aient été

observées quelques fois dans ces études, les apnées ne font pas partie des signes spécifiques associés aux ISRS.

Fait important, les signes observés sont peu graves et passagers pour la grande majorité des enfants exposés⁴. Dans l'étude citée plus haut, les signes survenaient dès la première journée chez tous les enfants mais persistaient rarement, 75 % des enfants nés à terme ne présentaient plus de signes après trois jours⁶.

Il est plus rare de constater l'existence de signes graves. Une étude de cas-témoins a montré une association entre l'exposition à un ISRS après la 20^e semaine de grossesse et l'hypertension pulmonaire néonatale (rapport de cote (RC) 6,1 [IC95 % 2,2-16,8])⁵. Cette relation n'est basée que sur un petit nombre d'enfants. Le risque absolu d'hypertension pulmonaire demeure faible et touche moins de 1 % des enfants exposés au médicament.

Dans les études suffisamment détaillées de la méta-analyse de 2005, un seul enfant a été intubé sur les 313 enfants exposés au médicament, ce qui confirme la probable faiblesse du risque de complications respiratoires graves⁴.

Facteurs de risque et étiologie

Les facteurs de risque pour les complications néonatales sont encore mal définis. Le devis des études ne permet pas de dissocier l'effet des médicaments des effets de la condition psychiatrique maternelle. On a parfois laissé entendre que la polythérapie maternelle était mise en cause : dans une étude, les enfants exposés à la fois à la paroxétine et à une benzodiazépine présentaient plus de complications néonatales que ceux exposés à la paroxétine seule⁷. À ce jour, l'hypothèse d'une relation dose-réponse, bien qu'elle soit plausible, n'a pas été confirmée. La paroxétine a souvent été incriminée : son affinité pour les récepteurs muscariniques pourrait, entre autres, contribuer aux complications observées⁴. Des complications ont cependant été rapportées en présence de tous les ISRS. Finalement, la prématurité pourrait être un facteur aggravant : dans une série, tous les prématurés ont

Brigitte Martin, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne et responsable du Centre IMAGE – Info-médicaments en allaitement et grossesse au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

présenté des signes qui pourraient être liés à l'exposition anténatale à un ISRS⁶. L'immaturité des systèmes respiratoire et central pourrait prédisposer ces enfants aux complications.

L'étiologie des complications est sujet à controverse. Les premiers observateurs avaient suggéré l'idée d'un syndrome de retrait comparable à celui des adultes cessant abruptement leur antidépresseur. Cependant, la survenue précoce des complications après la naissance, la durée limitée des signes et les données pharmacocinétiques laissent davantage penser à une toxicité sérotoninergique^{4,8}. Cette hypothèse, sans faire l'objet d'un consensus, est maintenant admise par la communauté scientifique. On devrait donc utiliser de préférence les termes « complications » ou « signes » néonataux liés aux antidépresseurs plutôt que les expressions « retrait » ou « sevrage » néonatal, qui ne traduisent probablement pas la réalité observée.

Traitement

Pour le moment, on recommande seulement les approches non pharmacologiques (emmaillotement, petits boires hypercaloriques, environnement calme). Les traitements symptomatiques appropriés doivent être envisagés dans les cas plus rares de complications graves. Les outils habituels de suivi, comme l'échelle de Finnegan, conçue pour le sevrage néonatal aux opiacés, s'avèrent peu utiles pour les complications liées aux ISRS⁹.

Conclusion et réponse au cas

Les complications néonatales liées aux ISRS se présentent chez 20 à 30 % des enfants. Elles débutent dans les premières heures de vie, et sont généralement peu graves et passagères. La surveillance usuelle des nouveau-nés est suffisante, et le monitoring des apnées n'est pas nécessaire selon les données actuelles. Les complications plus graves touchent moins de 1 % des enfants exposés au médicament. Les études actuelles ne justifient probablement pas l'arrêt du traitement antidépresseur chez une femme dont l'état de santé psychiatrique nécessite un traitement pharmacologique.

Pour toute correspondance :

Brigitte Martin

Pharmacienne

Responsable du Centre IMAGE – Info-médicaments en allaitement et grossesse

CHU Sainte-Justine

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4972

Courriel : brigitte_martin@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Kalra S, Born L, Sarkar M, Einarson A. The safety of antidepressant use in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:273-84.
2. Santé Canada. Avis au sujet d'effets indésirables possibles des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine et autres antidépresseurs sur le nouveau-né, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004_44_f.html (site visité le 3 octobre 2006).
3. Santé Canada. Lien entre les nouveaux antidépresseurs et un trouble pulmonaire grave chez le nouveau-né, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_11_f.html (Page consultée le 3 octobre 2006).
4. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, et coll. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005;293:2372-83.
5. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et coll. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.
6. Ferreira E, Carceller AM, Agogué C, Martin B, St-André M, Francoeur D, et coll. Effects of SSRIs and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007;119:52-9.
7. Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, Kostaras X, Rurak D, Riggs W. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004;65:230-7.
8. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F147-8.
9. Boucher N, Bairam A, Beaulac-Baillargeon L. Evaluation of clinical presentation in neonates exposed to antidepressants in late pregnancy [résumé]. *Birth Def Res part A* 2006;76:322.