



Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

Takoua Boukhris

SOUTENANCE DE THÈSE

Mardi, 11 décembre 2018
à 15 heures

Salle 2199, Pavillon Jean-Coutu

**Utilisation d'antidépresseurs durant la grossesse et le risque du spectre
du trouble autistique et du trouble du déficit d'attention
avec ou sans hyperactivité chez l'enfant**

JURY DE THÈSE

Président-rapporteur : Sylvie Perreault
Directrice : Anick Bérard
Membre du jury : Barbara Mintzes

Examinateuse externe : Simone Vigod
Représentant de la doyenne de la FESP: À venir

Résumé :

La dépression est une maladie psychiatrique prévalente chez les femmes en âge de procréer, affectant jusqu'à 20% des femmes. La grossesse constitue une période critique pour la survenue ou la réapparition des symptômes de dépression, avec une prévalence de dépression chez les femmes enceintes allant de 7% à 15%. Il a été montré que la dépression durant la grossesse est associée à plusieurs effets indésirables pour la femme, notamment la prééclampsie, la dépression post-partum, et la consommation d'alcool et de tabac. D'autre part, la dépression prénatale peut mener à des conséquences néfastes pour l'enfant à naître, incluant la prématurité, le faible poids à la naissance, et les malformations congénitales. Les antidépresseurs constituent une des options pour le traitement de la dépression pendant la grossesse. Ces médicaments sont largement utilisés par les femmes enceintes, avec une prévalence estimée jusqu'à 13%. Toutefois, on dispose de peu d'évidences concluantes sur l'innocuité des antidépresseurs pendant la gestation. En outre, les études évaluant le risque des troubles neurodéveloppementaux, tels que le trouble du spectre autistique (TSA) et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants associé à la prise d'antidépresseurs pendant la grossesse sont limitées et contradictoires. Par conséquent, un programme de recherche a été développé en utilisant la Cohorte des grossesses du Québec (CGQ) afin d'investiguer :

- 1) Dans le premier volet de cette présente thèse, le risque de TSA associé à l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse. Pour ce faire, une revue systématique a d'abord été effectuée pour examiner et synthétiser les connaissances existantes concernant cette question de recherche. Il semble généralement que la plupart des études existantes tendent à détecter une association entre l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse et l'augmentation du risque de TSA.
- 2) Deuxièmement, compte tenu des limites méthodologiques relatives aux études antérieures, nous avons effectué une étude de cohorte incluant tous les enfants singltons nés à terme afin de quantifier l'association entre l'exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse et le risque de TSA, en prenant en considération le trimestre d'exposition et plusieurs facteurs potentiellement confondants. Les résultats de cette étude montrent une augmentation accrue et statistiquement significative du risque de TSA associée à l'exposition aux antidépresseurs pendant les 2e/3e trimestres de grossesse (hazard ratio [HR]=1,87, intervalle de confiance à 95% [IC à 95%] 1,15-3,04). De plus, nous avons observé que l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pendant les 2e/3e trimestres de grossesse augmente significativement de plus de 2 fois le risque de TSA chez les enfants.
- 3) Dans le troisième volet de ce projet de thèse, nous nous sommes intéressés à évaluer le risque de TDAH associé à l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse. Ainsi, une étude de cohorte a été réalisée. Nos résultats ont montré une augmentation du risque de TDAH associé à l'exposition aux antidépresseurs pendant les 2e/3e trimestres de grossesse, plus spécifiquement aux tricycliques (HR=1,8, IC à 95% 1,0-3,1), même après le contrôle pour plusieurs variables confondantes, incluant la dépression/anxiété et le TDAH maternels.

Le TDAH touche environ 5,0% à 7,9% des enfants. Les données concernant la prévalence d'utilisation des médicaments pour le traitement de TDAH sont limitées. Bien que les études retracées dans la littérature ont rapporté une augmentation de la prévalence d'utilisation des médicaments contre le TDAH chez les enfants au fil du temps, peu de données mises à jour existent pour la population canadienne. De plus, aucune étude n'a investigué les questions concernant les caractéristiques du dosage et des changements de médicaments de TDAH, ainsi que les déterminants de l'utilisation de ces médicaments pour les enfants souffrant de TDAH. Par conséquent, dans le deuxième volet de ce projet de thèse, nous avons effectué une étude de cohorte longitudinale afin de répondre à toutes ces questions en utilisant les données de la CGQ entre 1998 et 2015. Il a été constaté que la prévalence d'utilisation des médicaments de TDAH augmente significativement au fil du temps, avec une prévalence plus élevée pour les garçons et les enfants âgés entre 6 et 11 ans. Également, nos résultats ont montré que les médicaments de TDAH ont été utilisés de façon prédominante (96,7%) selon les lignes directrices canadiennes/qubécoises pour l'évaluation et le traitement de TDAH. De plus, nous avons observé que 20,4% des enfants ont eu au moins un changement d'une classe de médicaments de TDAH à une autre. Plusieurs facteurs associés à l'utilisation des médicaments de TDAH ont été identifiés, parmi lesquels l'utilisation d'antidépresseurs par les enfants avant d'être diagnostiqués pour le TDAH (odds ratio [OR] ajusté=3,06, IC à 95%, 2,21-4,22), le sexe de l'enfant, et les comorbidités de la mère, tels que les troubles psychiatriques.

Publications :

Raman SR, Man KKC, Bahmanyar S, Berard A, Bilder S, **Boukhris T**, Bushnell G, Crystal S, Furu K, KaoYang YH, Karlstad Ø, Kieler H, Kubota K, Lai EC, Martikainen JE, Maura G, Moore N, Montero D, Nakamura H, Neumann A, Pate V, Pottegård A, Pratt NL, Roughead EE18, Macias Saint-Gerons D, Stürmer T, Su CC, Zoega H, Sturkenbroom MCJM, Chan EW, Coghill D, Ip P, Wong ICK. Trends in attention-deficit hyperactivity disorder medication use: a retrospective observational study using population-based databases. *Lancet Psychiatry*. 2018 Oct;5(10):824-835. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30293-1.

Boukhris T. Antidepressant use during pregnancy and ADHD risk in children: current knowledge. *BJOG*. 2018 Aug;125(9):1085. doi: 10.1111/1471-0528.15118.

Boukhris T, Sheehy O, Bérard A. Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017 Jul;31(4):363-373. doi: 10.1111/ppe.12378.

Bérard A, **Boukhris T**, Sheehy O. SSRI and autism: Additional data on the Quebec Pregnancy/Birth Cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):803-805. doi: 10.1016/j.ajog.2016.08.021.

Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, Fraser W, Bissonnette F, Trasler JM, Muanda FT, **Boukhris T**, Karam F, Santos F, Blais L, Bérard A. Ovarian Stimulation, Intrauterine Insemination, Multiple Pregnancy and Major Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta- Analysis- The ART_Rev Study. *Curr Drug Saf*. 2016;11(3):222-61

Bérard A, **Boukhris T**. Prenatal Antidepressant Use and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children-Reply. *JAMA Pediatr*. 2016 Jul 1;170(7):714-5. doi: 10.1001/jamapediatrics.

Bérard A, Chaabane S, Muanda FT, **Boukhris T**, Zhao J. Paroxetine use during pregnancy and the risk of cardiac defects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Aug;82(2):566-7. doi: 10.1111/bcp.12979

Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Feb;170(2):117-24. doi: 10.1001/jamapediatrics

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. doi: 10.1111/bcp.12849.

Muanda FT, Chaabane S, **Boukhris T**, Santos F, Sheehy O, Perreault S, Blais L, Bérard A. Antimalarial drugs for preventing malaria during pregnancy and the risk of low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized and quasi-randomized trials. *BMC Med*. 2015 Aug 14;13:193. doi: 10.1186/s12916-015-0429-x

Boukhris T, Bérard A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review. *J Pediatr Genet*. 2015 Jun;4(2):84-93. doi: 10.1055/s-0035-1556744

Bérard A, Chaabane S, **Boukhris T**. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1167-8.doi: 10.1056/NEJMc1409203#SA2.