

Les
antidépresseurs
riment-il avec
diabète
gestationnel?

Par Buu-Chau Richly Tran
R1 en médecine familiale
GMF-U de Mont-Laurier
Université de Montréal

Introduction

- Diabète gestationnel → 7-9 % grossesses au QC (INSPQ, 2012)
 - ⬆ complications obstétricales (macrosomie, dystocie, césariennes), diabète de type 2, obésité maternelle et infantile (Spaight, 2016) (Chodick, 2010) (Gilmore, 2015)
- Dépression → 8,5-11 % femmes enceintes dans les pays industrialisés (Gaynes, 2005)
 - ⬆ risque d'obésité (Luppino, 2010), mais une étude récente a démontré qu'une dépression prénatale ne serait pas associée à un gain de poids excessif durant la grossesse (Molyneaux, 2016)
 - Antidépresseurs peuvent induire gain de poids, résistance à l'insuline et altération du métabolisme du glucose (Barnard, 2013) (Serretti, 2010)
- Incertain si les antidépresseurs en soi augmentent le risque de développer un diabète gestationnel

Question de recherche

Chez les femmes enceintes, est-ce que la prise d'antidépresseurs augmente le risque de développer un diabète gestationnel?

P : femmes enceintes

I : antidépresseurs (AD)

C : (pas d'antidépresseurs)

O : diabète gestationnel (DG) (tel que défini selon les normes locales du lieu de l'étude)

Moteurs de recherche

PubMed

((((((((((serotonin uptake inhibitors[MeSH Terms]) OR antidepressive agents, tricyclic[MeSH Terms]) OR (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors[MeSH Terms])) OR Antidepressive Agents[MeSH Terms]) OR antidepressant*) OR antidepressive agent*) OR selective serotonin reuptake inhibitor*) OR (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*)) OR tricyclic antidepressant*)) **AND** ((diabetes, gestational[MeSH Terms]) OR gestational diabetes)

38 résultats

(en date du 7 mars 2020)

Embase

# ▲	Searches	Results
1	exp serotonin uptake inhibitor/	247920
2	exp tricyclic antidepressant agent/	108943
3	exp serotonin noradrenalin reuptake inhibitor/	164456
4	exp antidepressant agent/	419967
5	1 or 2 or 3 or 4	419967
6	exp pregnancy diabetes mellitus/di, et, si [Diagnosis, Etiology, Side Effect]	4914
7	5 and 6	46

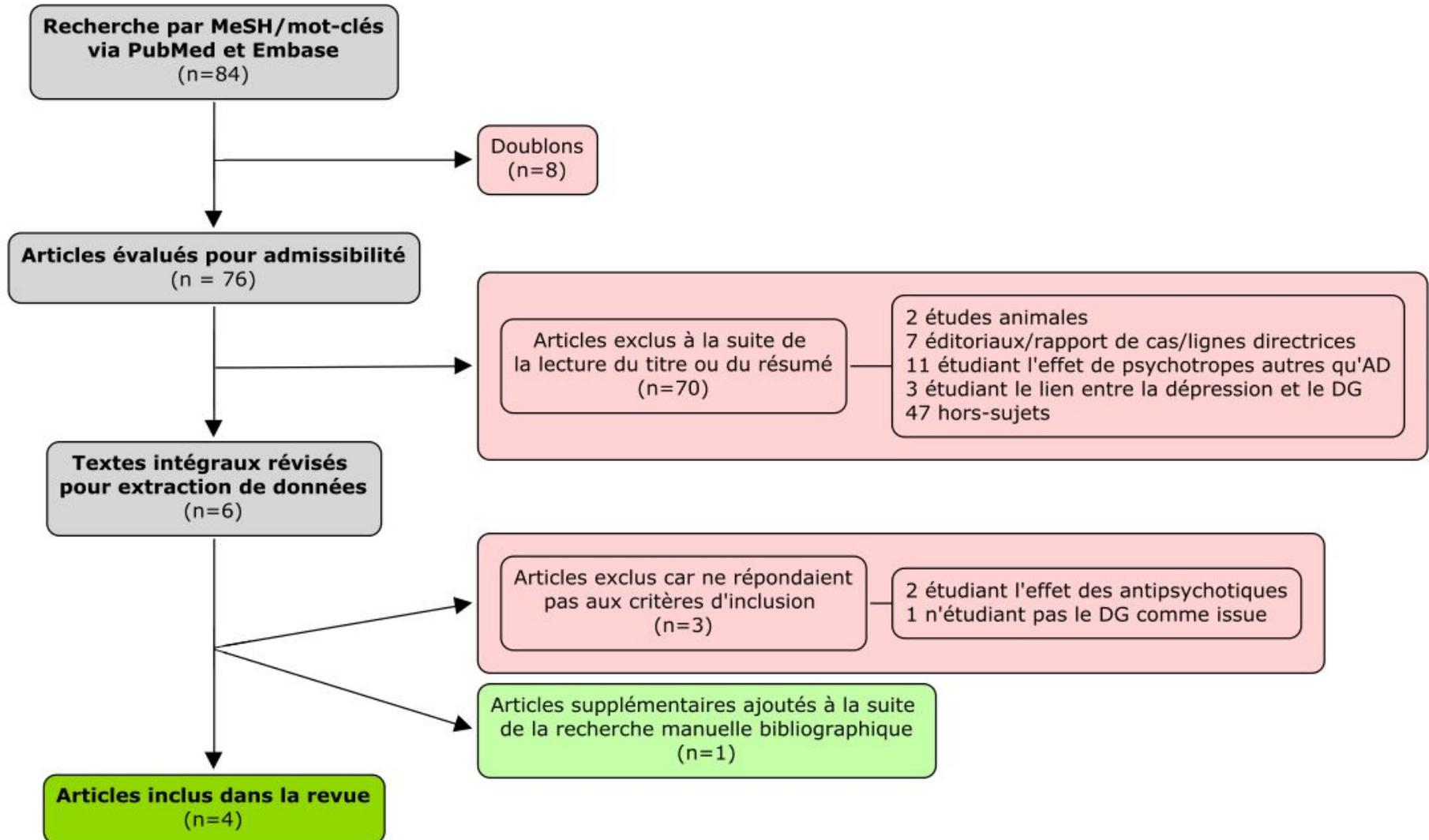
46 résultats

(en date du 7 mars 2020)

Critères d'inclusion et d'exclusion

Inclusion	Exclusion
En français ou anglais	Études animales
Études observationnelles et expérimentales; méta-analyses/revues systématiques	Éditoriaux, rapports de cas, commentaires d'articles, blogs, lignes directrices
Toutes classes d'antidépresseurs	Psychotropes ne faisant pas partie des antidépresseurs
Toutes dates de publication	Articles évaluant l'effet de la dépression sur le DG
Tous pays de publication	

Méthodologie



Description des études

	Wen (2006)	Reis (2010)	Wartko (2019)	Dandjinou (2019)
Pays	Canada (SK)	Suède	États-Unis (WA)	Canada (QC)
Type d'étude	Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective	Cas-témoins emboîtée dans une cohorte
Registre utilisé	Bases de données du <i>Saskatchewan Health</i>	<i>Swedish Medical Birth Register</i>	Membres du <i>Kaiser Permanente Washington (KPWA)</i>	Cohorte des grossesses du Québec
Échantillon	4850	1 077 011	2845	229 955
Ratio exp:n-exp	972 : 3878 (env 1 : 4)	14821 : 1062190 (env 1 : 71)	1634 : 1211 (env 1 : 0.75)	-
Ratio cas:témoins	-	-	-	20 905 : 209 050 (1 : 10)
Critères d'inclusion principaux	Non définis	Non définis	- Grossesse unique - Pour les exp: AD prescrit pour anxiété/dépression	Grossesse unique
Critères d'exclusion principaux	Non définis	Grossesses dont sont issus des nouveaux-nés avec certaines malformations	- Diabète pré-gestationnel - Diagnostic de maladie psychotique dans les 2 années avant la grossesse	- Diabète pré-gestationnel - Antécédent de DG - Antécédent de fibrose kystique - IMC > 25

	Wen (2006)	Reis (2010)	Wartko (2019)	Dandjinou (2019)
Définition de l'exposition	Au moins 1 prescription d'ISRS délivrée au cours de la période d'un an avant l'accouchement	Usage précoce: Utilisation d'un AD depuis le début de la grossesse Usage tardif: Prescription d'un AD au cours de la grossesse	"Continuers": Au moins 1 prescription d'AD délivrée dans les 6 mois avant la DDM, et maintient ad au moins 4 sem avant le dépistage de DG	Au moins 1 prescription d'AD délivrée à partir de la DDM ou avant la grossesse mais dont la durée de traitement chevauche la DDM, jusqu'à la date du diagnostic de DG
AD inclus	ISRS	ATC: Amitriptyline, clomipramine, imipramine, lofepramine, maprotiline, nortriptyline, protriptyline; ISRS: Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, autres ISRS non spécifiés; IMAO: Moclobemide; IRSN: Bupropion, duloxetine, mianserin, mirtazapine, nefazodone, reboxetine, venlafaxine; AD non spécifiés	ISRS: Citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline IRSN: venlafaxine, desvenlafaxine Autres AD: bupropion, mirtazapine	ATC: Amitriptyline ISRS: Citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline IRSN: Venlafaxine Autres AD
Évaluation du diagnostic de DG	Non définie*	Non définie*	Selon les codes diagnostics de DG du KPWA: Au moins 2 codes entre la 16e sem de gestation jusqu'à l'accouchement ou 1 code de DG au moment de l'accouchement	Après 20 sem de gestation: 1 code diagnostic de DG selon la 9e ou 10e classification internationale des maladies ou au moins 1 prescription d'insuline/glyburide/metformin
Covariables	Âge maternel, parité, TLU, bénéficiaire de l'aide sociale, grossesse multiple	Âge maternel, parité, tabagisme, IMC	Âge maternel, parité, tabagisme, IMC, TLU, sévérité de la dépression, Couverture Medicaid, utilisation de psychotropes autres que ADs	Âge maternel, bénéficiaire de l'aide sociale, maladies chroniques, MCV, SOPK, utilisation de psychotropes autres que ADs

*Le DG étant une issue mesurée parmi plusieurs autres.

Résultats

		Wen (2006)		Reis (2010)		Wartko (2019)		Dandjinou (2019)	
		Exp	N-exp	Exp	N-exp	Exp	N-exp	Cas	Témoins
Tout AD confondu				OR 1.37 (IC95% 1.08-1.75)		NS		OR 1.19 (IC95% 1.08-1.30)	
				-				5.5% 4.1%	
Selon la molécule	Sertraline					NS mais tendance augmentée OR 1.30 (IC95% 0.90-1.88)		NS	
						10% 7%			
	Venlafaxine					NS mais tendance augmentée OR 1.52 (IC95% 0.87-2.68)		OR 1.27 (IC95% 1.09-1.49)	
						14% 7%		1.1% 0.8%	
	≥2 AD							OR 1.31 (IC95% 1.10-1.56)	
								0.9% 0.6%	
Selon la classe d'AD	ISRS	NS				NS		NS	
	IRSN							OR 1.27 (IC95% 1.08-1.48)	
								1.1% 0.8%	
	≥2 classes							OR 1.38 (IC95% 1.15-1.67)	
								0.8% 0.5%	

NS = non significatif

Discussion - Limites

	<u>Étude #1</u> Wen (2006)	<u>Étude #2</u> Reis (2010)	<u>Étude #3</u> Wartko (2019)	<u>Étude #4</u> Dandjinou (2019)
Validité interne	-	-	++	+
Validité externe	+	+	+/- ?	+/-

- Articles non répertoriés & recherche par mots-clés → biais de publication?
- Variabilité de l'exposition et des covariables entre les études
 - Non exclusion des participantes avec des facteurs de risque de DG dans les études #1-2 → biais de confusion
 - Ajustement pour la sévérité de la maladie seulement dans l'étude #3 → biais d'indication
 - Inclusion d'AD prescrits pour indications autres que l'anxiété/dépression sauf dans l'étude #3
- Études observationnelles
 - Pas de randomisation → confusion résiduelle
 - Ne permet pas d'établir un lien de cause à effet

Discussion - Limites (suite)

- Registres
 - Non conçus en fonction des objectifs de la question
 - Informations incomplètes (ex: statut de fumeur dans l'étude #4)
 - Validité conditionnelle à la méthode de collecte de données; qualité variable selon l'organisation
 - Erreurs potentielles dans l'extraction de données
 - Compliance non mesurable → délivrance des prescriptions
 - Comparabilité des registres?
- Validité externe?
 - Profil des membres du KPWA dans l'étude #3
 - Exclusion des femmes enceintes IMC > 25 dans l'étude #4
- Effets selon la dose non évalués

Au final,

⇒ PROBABLE SURESTIMATION DES RÉSULTATS ⇐

⇒ RÉSULTATS NON CONCLUANTS ⇐

Discussion – Forces

- Question clinique pertinente pour un problème de santé prévalent
- Registres / études observationnelles
 - Grandes tailles des échantillons
 - Minimisation des biais de mémoire, biais de sélection, erreurs de mesure
- Pistes de réflexion
 - Résultats globalement concordants pour les ISRS?
 - Risque tend à augmenter avec venlafaxine?

Conclusion

- Données insuffisantes pour justifier une modification de notre pratique
 - Plusieurs risques associés à une dépression non traitée durant la grossesse
 - Si dépression en grossesse: choix de l'AD et dépistage du DG selon les recommandations actuelles
- Nécessité d'effectuer plus d'études
 - Question clinique difficile à répondre avec des études expérimentales pour des raisons éthiques
 - Études ciblées sur la venlafaxine?
 - Rigueur méthodologique

Remerciements

- ★ Mme Marie Authier
- ★ Dre Sabrina Déry
- ★ Dr Zheping Hu
- ★ M. Dan Son Nguyen
- ★ Les R1 du GMF-U de Mont-Laurier

Références

1. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3337-3345.
2. Chodick G, Elchalal U, Sella T, et al. The risk of overt diabetes mellitus among women with gestational diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2010;27(7):779-785.
3. Chun L, Healy-Pro tos J, Tu MT, et al. Évolution du diabète gestationnel au Québec de 1989 à 2012: rapport de surveillance. INSPQ, 2017.
4. Dandjinou M, Sheehy O, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study. *BMJ Open*. 2019 Oct 1;9(9):e025908. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025908.
5. Downey W, Beck P, McNutt M, Stang MR, Osei W, Nichol J. Health databases in Saskatchewan. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Chichester, UK: Wiley; 2000. p. 325-45.
6. Gaynes, B. N., Gavin, N., Meltzer-Brody, S., Lohr, K. N., Swinson, T., Gartlehner, G. et collab. (2005). Perinatal depression : Prevalence, screening accuracy, and screening outcomes (rap. no 119). Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality.
7. Gilmore LA, Klempel-Donchenko M, Redman LM. Pregnancy as a window to future health: excessive gestational weight gain and obesity. *Semin Perinatol*. 2015;39(4):296-303.
8. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9
9. Molyneaux E, Poston L, Khondoker M, et al. Obesity, antenatal depression, diet and gestational weight gain in a population cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:899-907.
10. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-72.
11. Socialstyrelsen. 2019. "The Swedish Medical Birth Register"
<https://www.socialstyrelsen.se/en/statistics-and-data/registers/register-information/the-swedish-medical-birth-register/> [consulté le 15 mai 2020].
12. Spaight C, Gross J, Horsch A, Puder JJ. Gestational diabetes mellitus. *Endocr Dev*. 2016;31:163-178.
13. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010 Oct;40(10):1723-33. doi: 10.1017/S0033291709992194. Epub 2010 Jan 5.
14. Wartko PD, Weiss NS, Enquobahrie DA, Chan KCG, Stephenson-Famy A, Mueller BA, Dublin S. Antidepressant continuation in pregnancy and risk of gestational diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Sep;28(9):1194-1203. doi: 10.1002/pds.4799. Epub 2019 Jul 12.
15. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, Walker M. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr;194(4):961-6.

Période de questions