

**Faculté de pharmacie  
et des sciences biomédicales**

## **NEUROLOGIE ET STÉROÏDES :**

**Quels sont les intérêts  
pharmacothérapeutiques des  
neurostéroïdes GABA-A dans la  
dépression post-partum ?**

Auteur : Olivia HENRY

Année académique 2022-2023

Master en sciences pharmaceutiques, à finalité spécialisée



### **Déclaration sur honneur**

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié en tout ou en partie. Toute les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave.

## Remerciements

Tout d'abord, mes pensées vont au docteur Pierre Cole qui m'a partagée ces connaissances durant ces deux années et dont les conseils indispensables ont su faire aboutir mon projet de recherche.

Je remercie également mes camarades Natacha Di Venosa, Merve Köksal et Karima Mouaddine qui ont participé à la conception du présent document.

Ensuite, je remercie ma famille et mes amis qui m'ont soutenue durant ces quatre années d'études en faculté de pharmacie et de sciences biomédicales.

Je tiens également à exprimer mon entière gratitude à Madame Nathalie Goethals, titulaire de la pharmacie du Souverain pour son partage de ressources, ainsi qu'à son équipe pour leur accueil.

Enfin je salue le corps professoral pour sa bienveillance, son dévouement, son partage de connaissances qui ont permis la réalisation de ce mémoire. Je tiens à remercier tout particulièrement le professeur Emmanuel Hermans qui a su me conseiller aux prémices de ce projet.

## Abréviations

17 $\beta$ -HSD : 17 $\beta$ -Hydroxytéroïde Déshydrogénase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide ribonucléique messager

ATC : antidépresseur tricyclique

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual*)

E2 : œstradiol

ECG : électrocardiogramme

EMA : Agence Européenne des Médicaments (*European Medicines Agency*)

FDA : administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (*Food and Drug Administration*)

GABA : acide  $\delta$  aminobutyrique

hCG : hormone chorionique gonadotrope humaine (*Human Chorionic Gonadotropin*)

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

ISRN : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

ITC : comparaison indirecte de traitements (*Indirect Treatment Comparaison*)

KCE : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (*Kenniscentrum – Centre d'Expertise*)

KO : *Knock-Out*

NO : Monoxyde d'azote (*Nitric Oxide*)

NOKC : Centre de connaissance norvégienne (*Norwegian Knowledge Center*)

P4 : progestérone

PPI : Pour Préparations Injectables

PROM : Mesures des résultats rapportés par les patients (*Patient-Reported Outcome Measures*)

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

WHO : Organisation mondiale de la santé (*World Health Organization*)



## Table des matières

I.	Introduction.....	1
	a. Physiologie de la grossesse et de l'accouchement.....	1
	b. Modulation stéroïdienne de l'axe gabaergique.....	4
	c. Dysfonctionnement du sevrage progestatif.....	6
	d. Dépression post-partum.....	6
	e. Enjeux.....	8
	f. Brexanolone.....	8
II.	Méthodologie.....	10
III.	Résultats.....	11
	a. Kanés et coll. en 2017.....	11
	i. Personnes.....	11
	ii. Intervention.....	11
	iii. Comparateur.....	13
	iv. Résultats.....	13
	b. Meltzer-Brody et coll. en 2018.....	16
	i. Personnes.....	16
	ii. Intervention.....	16
	iii. Comparateur.....	17
	iv. Résultats de B.....	17
	v. Résultats de C.....	21
IV.	Analyse.....	24
V.	Conclusion.....	28
VI.	Bibliographie.....	31
VII.	Sitographie.....	38
VIII.	Annexes.....	39
	a. Neurostéroïdogénèse de l'allopregnanolone.....	39
	b. Expression des enzymes clés de la neurostéroïdogénèse de la 3 $\alpha$ 5 $\alpha$ THP dans le système nerveux des rongeurs.....	40
	c. Critères d'inclusion et d'exclusion des RCTs.....	41

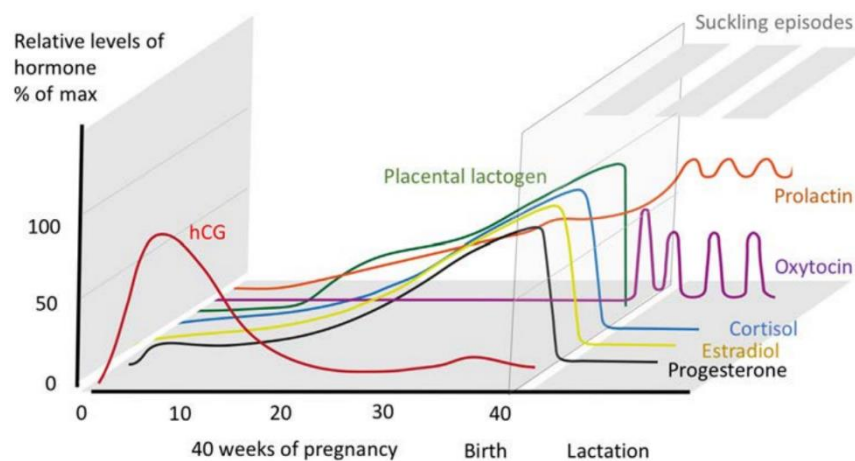


## I. Introduction

### a. Physiologie de la grossesse et de l'accouchement

La grossesse représente un des défis physiologiques majeurs de l'organisme. Les fluctuations hormonales associées entraînent une vaste gamme de changements adaptatifs afin d'aider le corps à faire face à ces nouvelles exigences physiologiques. De ce fait, chaque système se module pour répondre à ces dernières (**Grattan et Ladyman, 2020**).

En fonction de la période du cycle menstruel, l'organisme féminin sécrète en temps normal une faible quantité d'E2, de P4, de glucocorticoïdes ainsi que de prolactine (**Figure 1**). Lors de la grossesse, ces hormones voient leur concentration augmenter drastiquement. À celles-ci s'ajoutent la sécrétion d'hormones propres à la grossesse telles que l'hCG qui est détectée lors de la réalisation d'un test de grossesse (**Grattan et Ladyman, 2020**).



*Figure 1 : Représentation schématique des changements hormonaux au cours de la grossesse humaine (Grattan et Ladyman, 2020).*

Le syncytiotrophoblaste du placenta produit l'hCG à partir du septième jour après la fécondation (**Évain-Brion et Malassiné, 2010**). L'action lutéotrope de l'hCG empêche la régression du corps jaune cyclique, prévenant ainsi la baisse normale de la P4 et maintenant sa sécrétion pendant le premier trimestre. La phase lutéale persiste à la suite de la transformation du corps jaune devenue gravidique et de l'absence de règles induite ; la P4 convertit l'endomètre en un état sécrétoire afin que l'implantation de l'ovocyte fécondé soit permise. Par la suite, le placenta devient le principal sécréteur et maintient un taux élevé de P4 (**Grattan et Ladyman, 2020**) (**Figure 1**).

La P4 joue un rôle essentiel dans la fonction reproductrice féminine, y compris la menstruation, le développement des seins et la lactation, ainsi que dans l'implantation et tout au long de la grossesse, d'une part en maintenant la quiescence utérine lors de la période de gestation et d'autre part par une baisse de ses taux permettant la conversion du myomètre réfractaire en un organe actif et réactif, étape primordiale de l'accouchement (Graham et Clarke, 1997 ; Vannuccini et coll., 2016). La quiescence utérine est maintenue grâce à la stimulation de la NO synthase utérine par la P4 et la down-régulation induite de production des prostaglandines, des canaux calciques et des récepteurs d'ocytocine (Garfield et coll., 1998). La P4 peut former de nombreux métabolites non conjugués issus de la réduction enzymatique par les réductases et les déshydrogénases mais elle peut également être hydroxylée (Stanczyk, 2003 ; Kuhl, 2005). Une des particularités chez l'homme est que le taux sanguin de P4 reste élevé jusqu'à l'expulsion du placenta (Figure 1). Ce paradoxe a fait naître le terme « sevrage progestatif fonctionnel » (Caspo, 1956).

Le myomètre humain se développe par hyperplasie et hypertrophie des cellules musculaires lisses au cours de la grossesse (Shynlova et coll., 2010). L'accouchement est une libération des effets inhibiteurs de la P4 sur ce dernier. Il s'agit d'un phénomène inflammatoire et endocrinien coordonné déclenché par le sevrage progestatif fonctionnel (Vannuccini et coll., 2016). Il est initié par les récepteurs nucléaires de la P4 (*progesterone receptors* ou PR), qui sont membres de la famille des facteurs de transcription dépendant du ligand et qui médie les divers effets de la P4 sur les tissus placentaires, fœtaux et maternels (Vannuccini et coll., 2016 ; Zakar et Hertelendy, 2007).

Les PRs existent sous la forme de deux isoformes fonctionnellement actives, PR-A et PR-B, le premier étant l'isoforme tronquée en N-terminal du second (Kastner et coll., 1990 ; Giangrande et McDonnell, 1999). Par conséquent, les deux récepteurs agissent comme des facteurs de transcription fonctionnellement distincts : PR-A peut inhiber la fonction de PR-B, tandis que PR-B agit souvent comme un puissant activateur de la transcription des gènes cibles (Vegeto et coll., 1993 ; Giangrande et McDonnell, 1999) (Figure 2).

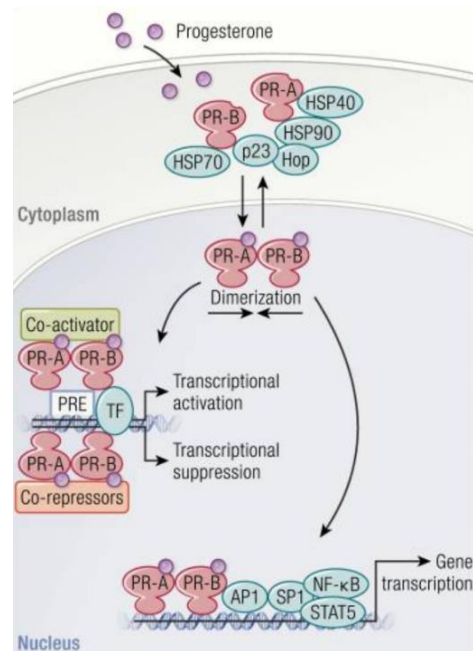


Figure 2 : Voie de signalisation génomique médiée par le récepteur de la P4 (Islam et coll., 2020)

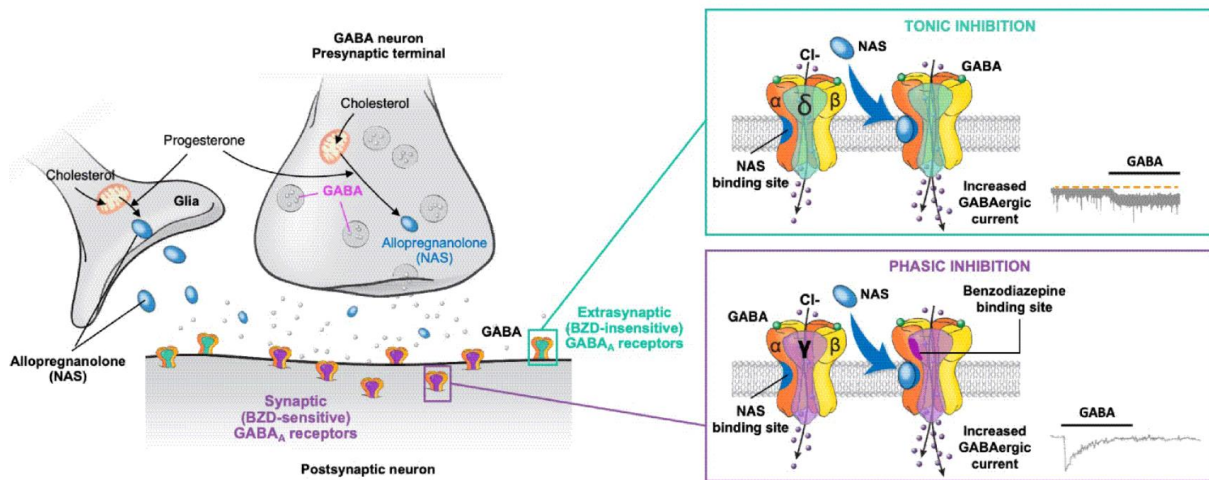
La PR-A présente une affinité de liaison plus élevée pour les corépresseurs tandis que la PR-B présente une affinité de liaison plus élevée pour les coactivateurs (**Giangrande et coll., 2000**). En l'absence d'une hormone liée, les PR sont complexés avec des protéines chaperonnes telles que les *hsp* (**Cheung et Smith, 2000**) (**Figure 2**). La liaison de P4 aux PR induit l'activation du récepteur, un processus impliquant un changement de conformation du récepteur qui conduit à la dissociation des chaperons, suivie de la dimérisation et de la translocation du complexe du cytoplasme vers le noyau. L'action de la P4 dans l'utérus est affectée non seulement par la biodisponibilité du ligand mais aussi potentiellement par le ratio des isoformes du récepteur dans le tissu (**Islam et coll., 2020**).

Les récepteurs PR-A et PR-B sont tous deux exprimés dans le myomètre (**Merlino et coll., 2007**). La PR-B est l'isoforme la plus abondante dans le myomètre humain au stade prématuré et maintient son taux au stade quiescent, tandis que la PR-A est plus importante dans le myomètre durant le travail, ce qui implique que la régulation du rapport PR-A:PR-B peut contribuer à la préparation et au passage du myomètre au repos à un état contractile (**Merlino et coll., 2007 ; Vannuccini et coll., 2016**). En effet, des travaux récents ont montré que le ligand PR-A peut indépendamment stimuler l'expression de protéines associées à la contraction myométrique qui induisent le travail (**Merlino et coll., 2007 ; Xie et coll., 2012 ; Nadeem et coll., 2016 ; Patel et coll., 2018**). Parmi celles-ci, la protéine connexine 43 (Cx43) joue un rôle essentiel dans le déclenchement du travail grâce aux jonctions communicantes et la génération de contractions myométriales synchrones (**Sakai et coll., 1992**).

Tout au long de la grossesse, la P4 est dans un équilibre dynamique avec les œstrogènes dans le contrôle de l'activité utérine (**Vannuccini et coll., 2016**). L'activité des 17 $\beta$ -HSD dans les membranes fœtales augmente au moment de la parturition ce qui entraîne une augmentation d'œstradiol importante (**Vannuccini et coll., 2016**). Bien que le taux de P4 reste plus élevé que celui des œstrogènes, l'élévation des œstrogènes et l'abaissement progestatif est un facteur d'altération de l'équilibre hormonal et favorise l'activité pro-inflammatoire des œstrogènes ; il s'agit d'une étape du processus d'accouchement (**Vannuccini et coll., 2016**).

### b. Modulation stéroïdienne de l'axe gabaergique

Bien que les taux de leurs transporteurs plasmatiques s'élèvent en conséquence, les concentrations en hormones sexuelles libres demeurent élevées pendant la grossesse (**Grattan et Ladyman, 2020**). Celles-ci accèdent facilement au SNC par leur structure lipophile et peuvent donc moduler les récepteurs centraux qui y sont nombreusement exprimés pour accompagner les changements spécifiques (**Grattan et Ladyman, 2020**). Elles impactent ainsi le comportement maternel nécessaire à la survie de l'enfant (**Napso et coll., 2018**). Les métabolites de la P4 ne se lient pas seulement aux récepteurs nucléaires centraux mais agissent aussi comme modulateurs allostériques des récepteurs synaptiques centraux, influençant la perméabilité ionique du neurone (**Grattan et Ladyman, 2020**) (**Figure 3**). Ce sont des neurostéroïdes (NS), des modulateurs endogènes qui modifient rapidement l'excitabilité neuronale en se liant à des récepteurs membranaires, en plus de réguler l'expression des gènes via des récepteurs stéroïdiens intracellulaires (**Paul et Purdy, 1992**). Ils sont donc à l'origine de la modulation de l'axe HHS maternel en potentialisant l'axe gabaergique qui va inhiber les neurones à corticolibérine (**Grattan et Ladyman, 2020**).



*Figure 3 : Mécanisme d'action de l'allopregnanolone ou 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ THP sur les récepteurs GABA-A synaptiques et extrasynaptiques (Gunduz-Bruce et coll, 2021).*

Les NS sont synthétisés *de novo* à partir du cholestérol dans le SNC et SNP, en particulier dans les cellules gliales myélinisantes mais aussi dans les astrocytes et de nombreux neurones (**Baulieu, 1998**) (**Annexe b. ; page 40**). Ils induisent de puissants effets anxiolytiques, antidépresseurs, anticonvulsivants, sédatifs, analgésiques et amnésiques principalement par le biais d'une interaction avec les récepteurs GABA-A (**Porcu et coll.,2016**). Leurs sites de liaison spécifiques se situent sur le domaine transmembranaire  $\alpha$  (**Figure 3**).

À des concentrations nanomolaires, ils influencent l'affinité entre GABA et son récepteur mais à des concentrations micromolaires, les sites allostériques sont saturés et ils activent eux-mêmes les récepteurs GABA-A. Il a été prouvé que les NS exercent également des effets neuroprotecteurs, neurotrophiques et anti-apoptotiques dans plusieurs modèles rongeurs de maladies neurodégénératives. Les récepteurs GABA-A synaptiques et extrasynaptiques se différencient par leur localisation, leur effet et leur composition en termes de sous-unités (Figure 3). Les récepteurs synaptiques dont les réponses sont transitoires, sont composés d'une sous-unité  $\gamma$ , et les extrasynaptiques sont composés d'une sous-unité  $\delta$  et ont une activité tonique (Bellini et Lambert, 2005 ; Porcu et coll.,2016).

Ce qui suscite ici mon intérêt est le métabolite au groupement  $3\alpha$ -hydroxyl réduit à l'anneau A de la P4, l'allopregnanolone ( $3\alpha,5\alpha$ THP) (Annexe a. ; page 39). Il s'agit du médiateur anxiolytique le plus probable car une des enzymes responsable de sa genèse, la  $5\alpha$ -réductase, est fortement exprimée en fin de grossesse (Bellini et Lambert, 2005 ; Brunton et coll., 2009) (Annexe b. ; page 40). Les taux de  $3\alpha,5\alpha$ THP sont inférieurs à 20 nanomol/L et restent constants les cinq premiers mois de grossesse contre en moyenne 100 nanomol/L en périnatal (Pařízek et coll., 2005).

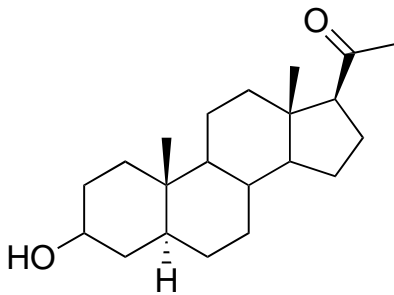


Figure 4 : Structure de l'allopregnanolone ou  $3\alpha,5\alpha$ THP

La  $3\alpha,5\alpha$ THP ne se lie pas aux PRs, mais est un puissant modulateur allostérique positif des récepteurs GABA-A (Bellini et Lambert, 2005) ; elle a une meilleure affinité avec les récepteurs extrasynaptiques (Majewska et coll., 1986 ; Porcu et coll., 2016). La hausse du taux de la  $3\alpha,5\alpha$ THP durant la phase lutéale du cycle ovarien provoque une augmentation de l'expression de  $\delta$ GABA-A (Porcu et coll.,2016). Pendant la grossesse, le taux de la  $3\alpha,5\alpha$ THP augmente puis chute à l'expulsion du placenta, principale source de P4. Chez le modèle rat, les  $\delta$ GABA-A surexprimés durant la grossesse sont down-régulés après le travail et retournent à la normale après deux jours (Concas et coll., 1998) ; ce phénomène expliquerait les symptômes dépressifs ressentis par les patientes les premiers jours post-partum, appelés « baby blues » ou syndrome du 3<sup>ème</sup> jour.

Le sevrage des stéroïdes à la suite d'une exposition à long terme à la P4 ou à la  $3\alpha,5\alpha$ -THP augmente considérablement l'expression des sous-unités  $\alpha 4$  et  $\delta$  de l'hippocampe, avec des changements ultérieurs dans la fonction des récepteurs, notamment l'augmentation de l'anxiété (Smith et coll., 2007).

c. Dysfonctionnement du sevrage progestatif

Lors d'une étude expérimentale sur un modèle de souris, les auteurs ont pu constater une down-régulation des récepteurs GABA-A durant le post-partum (**Maguire et Mody, 2008**). Gunduz-Bruce et ses collègues ont également créé des souris KO au gène GABA-A et ont observé des comportements maternels anormaux chez les modèles. Si la down-régulation postnatale se révèle être insuffisante, des symptômes dépressifs apparaissent alors ; il est donc possible que l'axe gabaergique dysfonctionnelle soit à l'origine de la dépression post-partum (DPP) (**Gunduz-Bruce et coll., 2022**).

La dérégulation de la stéroïdogenèse a été impliquée dans plusieurs troubles psychiatriques et neurologiques (**Porcu et coll., 2016**). Le taux de la  $3\alpha,5\alpha$ THP dans le fluide cérébrospinal est moindre chez les patients souffrants de dépression non-contrôlée que chez des personnes saines ou sous antidépresseurs ISRS (**Uzunov et coll., 1996**). Il est supposé que les ISRS promeuvent indirectement la synthèse des NS et que ces derniers soient des modulateurs thymiques endogènes ce qui supporte davantage le choix d'une thérapie employant des NS (**Gunduz-Bruce et coll., 2022**).

d. Dépression post-partum

Le DSM-5 définit la DPP comme étant un trouble dépressif caractérisé par des épisodes durant minimum deux semaines modifiant les capacités somatiques et les fonctions cognitives de l'individu survenant durant la grossesse ou dans les quatre premières semaines après l'accouchement. Les 50% des épisodes dépressifs débutant avant l'accouchement sont souvent mal diagnostiqués et présentés comme de l'anxiété due à l'accouchement propre (**Miller et al 2006**).

Les symptômes principaux sont les mêmes que pour les autres formes de dépression : humeur dépressive, diminution de l'intérêt et/ou du plaisir pour les activités quotidiennes, variation significative du poids, insomnie, troubles psychomoteurs, perte d'énergie, sentiment d'inutilité ou de culpabilité, diminution de la concentration, idéation suicidaire (**DSM-V, 2013**). Viennent s'ajouter à ceux-là, les symptômes spécifiques à la DPP tels que la tristesse, l'anxiété et de l'irritabilité persistante, la difficulté à se lier à l'enfant, le doute ainsi que la culpabilité vis-à-vis de sa capacité à s'occuper de l'enfant (**NIMH**).

Les causes de la DPP semblent être d'origines génétiques – antécédents familiaux, biologiques – dysfonctionnement thyroïdien ou anomalie du sevrage progestatif fonctionnel, environnementales et émotionnelles. Elles sont intimement liées aux facteurs de risques ; ceux-ci évoluent en fonction de la période de l'apparition des symptômes (**Tableau 1**). Aux USA, la prévalence de femmes ayant souffert de symptômes de DPP après un accouchement récent varie de 9,7% à 23,5%, selon les états (**Bauman et coll., 2018**). Cette prévalence est moindre en Europe puisqu'elle fluctue entre 5,5% et 13,5% chaque année (**Gunduz-Bruce et coll., 2022**).

La DPP est diagnostiquée par l'échelle de dépression postnatale d'Edinburgh (*Edinburgh Postnatal Depression Scale* ou EPDS) qui est l'outil de dépistage le plus communément utilisé pour cette pathologie (**Cox et coll., 1987**). L'EPDS est constituée de dix questions à choix multiples et peut également être utilisée pendant la grossesse (**Adouard et coll., 2005**). Des scores de 13 ou plus pour les patientes en post-partum et de 15 ou plus pour celles en ante-partum sont considérés

Facteurs de risques de dépression anténatale	Facteurs de risques de dépression postnatale
Antécédents de dépression ou d'anxiété, y compris pendant la grossesse, familiaux ou non.	Baby blues.
Stress quotidien	Naissance prématurée, problèmes de santé du nourrisson, nécessité de soins intensifs néonataux.
Manque de soutien social.	Rétrospection quant à sa propre éducation.
Maltraitance dans l'enfance.	Chômage.
Violence domestique.	Absence d'allaitement.
Grossesse non désirée.	Dysfonctionnement anténatal de la thyroïde.
Facteurs relationnels.	Dépression chez les pères.
	Avoir deux enfants ou plus.

*Tableau 1 : Liste non-exhaustive de facteurs de risque de la DPP (NICE, 2022)*

comme équivalent à un total de 20 minimum sur l'échelle de dépression de

Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression ou HAM-D), cette dernière étant couramment employée pour le dépistage de troubles dépressifs majeurs. D'autres outils de dépistage peuvent être utilisés, mais ils ne sont pas comparables, en termes de spécificité ou de sélectivité, au EPDS (**Sit et Wisner, 2009**).

Les recommandations de la WHO précisent que le dépistage et la prévention de la DPP sont importantes ; il y est noté que la psychothérapie, la psychoéducation et les interventions psychologiques sont les premiers choix de traitement. En ce qui concerne les traitements médicamenteux, les ISRS, les ATC et les ISRN sont les classes prises en considération par la patiente et le médecin traitant en fonction de la situation dans laquelle se trouve celle-ci, de sa tolérance au traitement et des risques encourus par cette dernière et le fœtus (**NICE, 2022**). En effet, les données sur la prise de ces médicaments restent divergentes et aucune ne se distingue de l'autre. (**Brown et coll., 2021, NICE, 2022**).

Aucun consensus n'a été rendu en Belgique à ce jour. La KCE a cité, en 2013, un rapport publié par la NOKC et consacré au dépistage de la DPP sur base de revues (**Larun, 2013**) ; sur la base de données Minerva, une seule analyse datant du 17 mai 2023 est ressortie de ma recherche et concerne une étude monocentrique, contrôlée, randomisée et réalisée en simple aveugle en Thaïlande sur des mères adolescentes primipares (**Sangsawang et coll., 2022**). Il en est déduit que les limitations méthodologiques et la difficulté à extrapoler les résultats de l'étude au contexte belge des soins de santé rendent le développement d'une conclusion impossible pour l'instant (**Sangsawang et coll., 2022**).

### e. Enjeux

L'impact de la maladie touche surtout l'enfant mais aussi le partenaire et les membres de la famille. La qualité des soins, de l'interaction mère-enfant et de l'attachement peuvent être altérés. Ceci est considéré comme un facteur contribuant à la morbidité de l'enfant (**Murray, 2009 ; Parsons et coll, 2012**). La DPP reste à ce jour sous-diagnostiquée à cause de la difficulté à accéder aux soins, la stigmatisation, d'un manque de connaissance et de sensibilisation sur la maladie (**Pinto-Foltz et Logsdon, 2008 ; Sudhanthar et coll., 2019**).

Les coûts prévus des troubles de l'humeur et de l'anxiété périnatale non traités, y compris la DPP, ont été estimés à 14 milliards \$ aux USA en 2017 pour les mères touchées et leurs enfants (**Luca et coll., 2020**). Une étude britannique similaire a montré que ces troubles pourraient coûter à la société plus de 8 milliards £ pour chaque cohorte de naissance d'un an (**Bauer et coll., 2014**). Un impact financier à l'échelle belge et mondiale peut être par conséquent supposé.

### f. Brexanolone

La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé en mars 2019 le premier traitement indiqué contre la DPP. Il s'agit de la brexanolone (BRX) ou Zulresso™ qui est de la 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ THP synthétique. (**FDA, 2019**) (**Figure 4**). Ce NS pourrait être la première molécule commercialisée d'une nouvelle voie thérapeutique. Ce travail se concentra donc sur les NS GABA-A, leurs fonctions, leur mode d'action afin de mieux comprendre en quoi ils constituent une classe thérapeutique intéressante, puis plus particulièrement sur la BRX et l'analyse des études qui ont permis de prouver son efficacité.

La dépression peut causer des altérations de différents systèmes et phénomènes biologiques coalescents tels que l'inflammation, la neuroplasticité ou l'épigénétique ce qui créent des voies thérapeutiques possibles (**Gunduz-Bruce et coll., 2022**). L'usage thérapeutique de la 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ THP reste compliqué à cause des limites fixées par la molécule (**Porcu et coll., 2016**).

Zulresso™, développé par la compagnie américaine Sage, est une solution aqueuse de BRX, distribuée en flacons unidoses de 100 mg/20 ml et devant être diluée avant d'être administrée (**Azhar et Din, 2023**). Zulresso™ n'est disponible que dans le cadre du programme d'évaluation des risques et stratégie d'atténuation (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy* ou REMS), qui exige que le médicament soit administré par un prestataire de soins de santé dans un établissement de soins de santé certifié. Le REMS exige que les patients soient inscrits au programme avant l'administration du médicament. Zulresso™ est administré en perfusion IV continue sur une durée totale de soixante heures. Si le patient ne tolère pas la dose de 90  $\mu$ g/kg/h, il est recommandé de réduire la dose à 60  $\mu$ g/kg/h (**FDA, 2019**). La BRX présente une pharmacocinétique proportionnelle à la dose sur une plage de doses allant de 30  $\mu$ g/kg/h à 270mg/kg/h. Après administration, la BRX est fortement liée aux protéines plasmatiques à environ 99% et sa demi-vie d'élimination est de neuf heures. Le volume de distribution de la BRX est de 3L/kg, ce qui suggère une distribution étendue dans les tissus. La BRX est métabolisée principalement par cétoréduction, glucuronidation et sulfatation ; aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire en cas d'insuffisance hépatique. L'excrétion se fait principalement dans les fèces et l'urine à raison d'environ 47% et 42% respectivement, le 1% restant étant de la BRX sous forme inchangée. La FDA interdit l'utilisation de la BRX chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère en raison de l'accumulation possible d'éther sulfobutylique sodique de bétadex, agent solubilisant du Zulresso™ (**FDA, 2019**). La BRX passe dans le lait maternel mais l'exposition relative du nourrisson au médicament est considérée comme faible. Une concentration de moins de 10 ng/ml de BRX était présente dans le lait maternel 36 heures après la fin de la perfusion, ce qui suggère que la dose relative maximale de BRX pour le nourrisson pendant la perfusion était de 1% à 2% (**FDA, 2019**).

L'objet de ce mémoire est de déterminer l'intérêt pharmacothérapeutique du médicament, en vérifiant à l'issue de mon analyse l'efficacité de la BRX dans le traitement de la DPP sur base d'études réalisées sur le sujet et d'analyser les résultats fournis pour en tirer une conclusion quant au potentiel intérêt thérapeutique du Zulresso™ en Europe. D'autres voies thérapeutiques potentielles et explorées sont abordées sur base des informations présentées précédemment.

## II. Méthodologie

La base de données majoritairement utilisée lors de la recherche d'informations sur le sujet est PubMed, la FDA, la librairie Cochrane ainsi que l'Agence européenne des médicaments ont été également employées. Les mots clés mentionnés lors de la recherche sont les suivants : *neurosteroids* ; GABA-A ; brexanolone ; Zulresso™ ; *postpartum depression* ; *postnatal depression* ; *PPD* ; *antidepressants*. Tout article datant d'il y a plus de dix ans, soit antérieur à 2011, est automatiquement exclu car il risque de contenir des informations n'étant plus d'actualité.

Trois études randomisées contrôlées (RCT) en double aveugle ressortent de ma recherche :

- NCT02614547 (A) par **Kanes et coll.** en **2017** ;
- NCT02942004 (B) et NCT02942017 (C) par **Meltzer-Brody et coll.** en **2018**.

Ces deux articles sont apparus dans *The Lancet* qui est actuellement le journal ayant l'impact factor le plus important ; il s'élevait à 202,731 en 2021.

L'étude A de Kanés et coll. est une étude de phase 2 et a été citée dans 111 articles, dont cinq RCTs et une méta-analyse. Elle n'a été commentée qu'une fois en 2017, très élogieusement. L'article décrivant les études B et C a été cité 124 fois, dont deux RCTs et la même méta-analyse que l'étude A. Ce sont des études de phase 3 ayant été critiqués à trois reprises en 2019.

D'autres études sont ressorties puis rejetées de ma recherche pour les raisons suivantes :

- NCT04273191 par **Sage Therapeutics** en **2020** car l'étude n'est pas complète ;
- NCT03665038 par **Sage Therapeutics** en **2022** car les participantes sont des mineures âgées de 15 à 17 ans, l'étude porte uniquement sur l'innocuité de la brexanolone et sur la mesures des paramètres pharmacocinétiques du médicament ;
- NCT05059600 par **Sage Therapeutics** en **2023** car il s'agit d'une étude évaluant la sécurité et la compliance au traitement chez soi.

### III. Résultats

Les contenus des articles sont résumés sur base de la méthode PICO : *Person*, *Intervention*, *Comparator* et *Outcome*. Les similitudes et les divergences des études sont donc mises en évidence aux paragraphes suivants.

#### a. Kanes et coll. en 2017

##### i. *Personnes* :

Les participantes se sont enrôlées elles-mêmes ou par l'intermédiaire de leur médecin. Elles sont diagnostiquées sur les mêmes bases. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont décrits ci-après (VIII.c. ; page 41). Un total de vingt-trois candidats est sélectionné pour l'étude A et vingt-et-un d'entre eux sont parvenus à la fin de l'étude.

Quant à la répartition des groupes, les patientes ayant des antécédents de troubles mentaux ou psychiatriques sont réparties équitablement pour la dépression, la prise d'antidépresseurs et les antécédents familiaux. Ce n'est pas le cas pour les sous-groupes de patients étant atteint d'anxiété (2 contre 5 pour le groupe Placebo) et ayant déjà vécu des DPP (4 contre 7 dans le groupe BRX). Finalement, dix patientes composent le groupe BRX et onze forment le groupe Placebo.

##### ii. *Intervention*

Après avoir été dilué dans de l'eau PPI afin d'obtenir une solution isotonique, le médicament est administré par voie intraveineuse de manière continue pendant soixante heures aux participantes. L'administration du traitement se réalise graduellement, la dose maximale étant de 90 µg/kg/h (Figure 7).

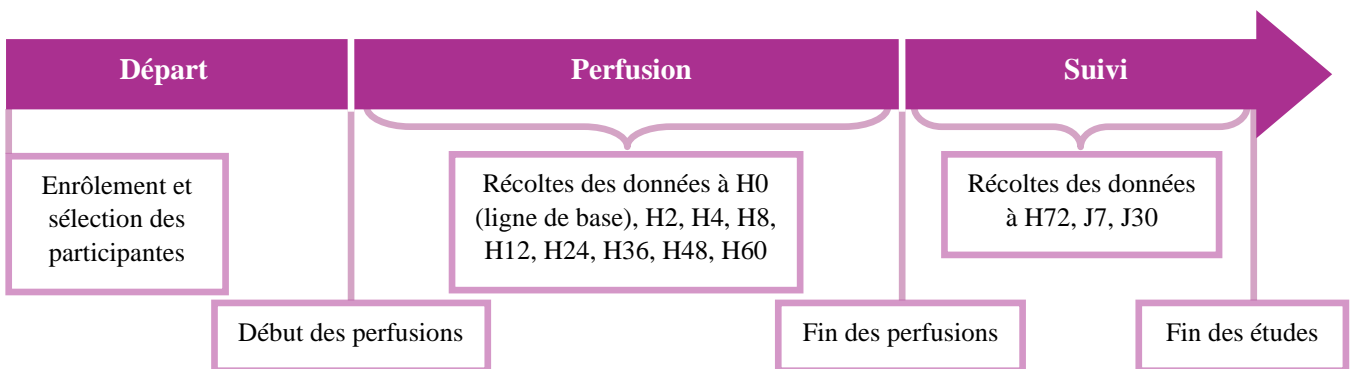
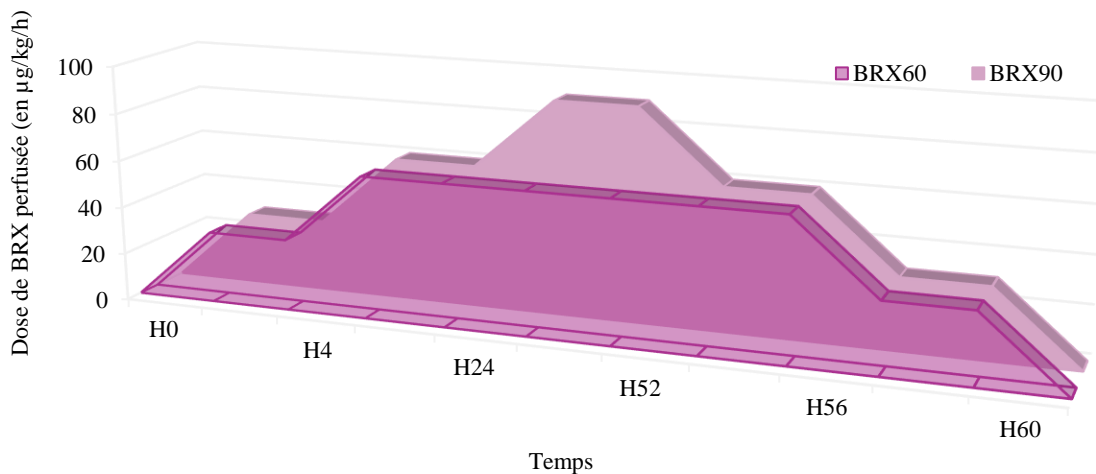


Figure 5 : Ligne du temps des trois RCTs (Kanes et coll., 2017 ; Meltzer-Brody et coll., 2018)

Les modifications du débit de perfusion sont autorisées si le seuil de tolérance est dépassé, c'est-à-dire quand des effets secondaires apparaissent. Les doses et les débits de perfusion choisis sont basés sur le protocole de la précédente étude en open-label réalisée par les auteurs de la présente étude et du modèle pharmacocinétique (**Kanes et coll., 2017**). La participante reste hospitalisée pendant l'entièreté des soixante heures de la perfusion et un suivi est réalisé pendant trente jours, avec une évaluation clinique et de la sécurité aux septième (J7) et trentième jours (J30) (**Figure 6**).



*Figure 7 : Graphique des doses de BRX perfusée dans les deux groupes BRX des trois RCTs en fonction du temps de perfusion (Kanes et coll., 2017 ; Meltzer-Brody et coll., 2018)*

Le critère d'évaluation primaire est le changement de score de HAM-D à la fin du traitement. Les analyses secondaires sont les changements de score de HAM-D à partir de H2 depuis le début du traitement jusqu'à J30. Les critères secondaires de l'échelle HAM-D intéressants à mon analyse sont la proportion de patients ayant obtenu une rémission (HAM-D  $\leq$  7) et ayant une réponse au traitement ( $\geq$  50% de réduction du score HAM-D).

Les scores de HAM-D sont fréquemment mesurés du HAM-D pour surveiller l'apparition rapide d'une amélioration des symptômes et les mesures commencent dans une fenêtre de tolérance de vingt-cinq minutes avant ou après le point de temps désigné dans les vingt-quatre premières heures.

Les effets secondaires, les mesures cliniques de laboratoires, les signes vitaux et l'ECG sont recueillis et analysés tout au long de l'étude pour mesurer la sécurité et la tolérance de la BRX à 90µg/kg/h (BRX90). La prise concomitante de médicaments est évaluée.

L'apparition de pensées ou de comportements suicidaires sont évalués par l'échelle d'évaluation de la gravité du suicide de Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale ou C-SSRS). Les symptômes de somnolence rapportés par le patient sont évalués par l'échelle de somnolence de Stanford (Stanford Sleepiness Scale ou SSS). Les scores d'EPDS et de l'impression globale clinique (Clinical Global Impression ou CGI) sont décrits dans l'annexe de l'article ; un score de 1 ou de 2 est considéré comme une réponse cliniquement acceptable au second.

### *iii. Comparateur*

L'efficacité et l'innocuité du médicament sont analysées par rapport à un placebo, soit une solution physiologique délivrée dans le même conditionnement que Zulresso™. Le traitement habituel comprend la surveillance rapprochée, les visites régulières avec un coordinateur de soins ou les interventions psychologiques et celles visant à traiter les effets indésirables.

Le groupe contrôle, appelé Placebo, sert à comparer les différents effets du traitement à travers une série de critères primaires et secondaires. Les critères que je juge intéressants pour l'analyse de l'efficacité de la BRX90 sont la réduction des scores de HAM-D, critère primaire de l'étude, et les résultats statistiques émanant de ces données comme la différence du moindre carré, ainsi que les scores CGI, générés à J30, la rémission des symptômes dépressifs de HAM-D et la réponse au traitement.

### *iv. Résultats*

Le score moyen de HAM-D à H60 est réduit de 21,0 points ( $\pm 2,9$ ) dans le groupe BRX90, comparé à 8,8 points ( $\pm 2,8$ ) dans le groupe Placebo, la différence moyenne entre les deux groupes étant donc de 12,2 points (IC 95 % [-20,77 ; -3,67] ;  $p=0,0075$ ) (Figure 8.b).

Les analyses secondaires ont montré une différence moyenne des moindre carrés de 11,3 points ( $\pm 3,6$ ) entre les groupes à H24 (IC 95% [-18,86 ; -3,65] ;  $p=0,0059$ ), avec des améliorations observées pour le groupe BRX à H36, H48, H60, H72 J7 et J30 (Figure 8.a). Les scores HAM-D sont statistiquement significatifs à partir de H24 car la p-valeurs sont inférieures à 0,05, et ce jusqu'à la fin de l'étude. En ce qui concerne la clinique des données, l'analyse ne peut être réalisée car les valeurs d'IC 95% ne sont pas divulguées.

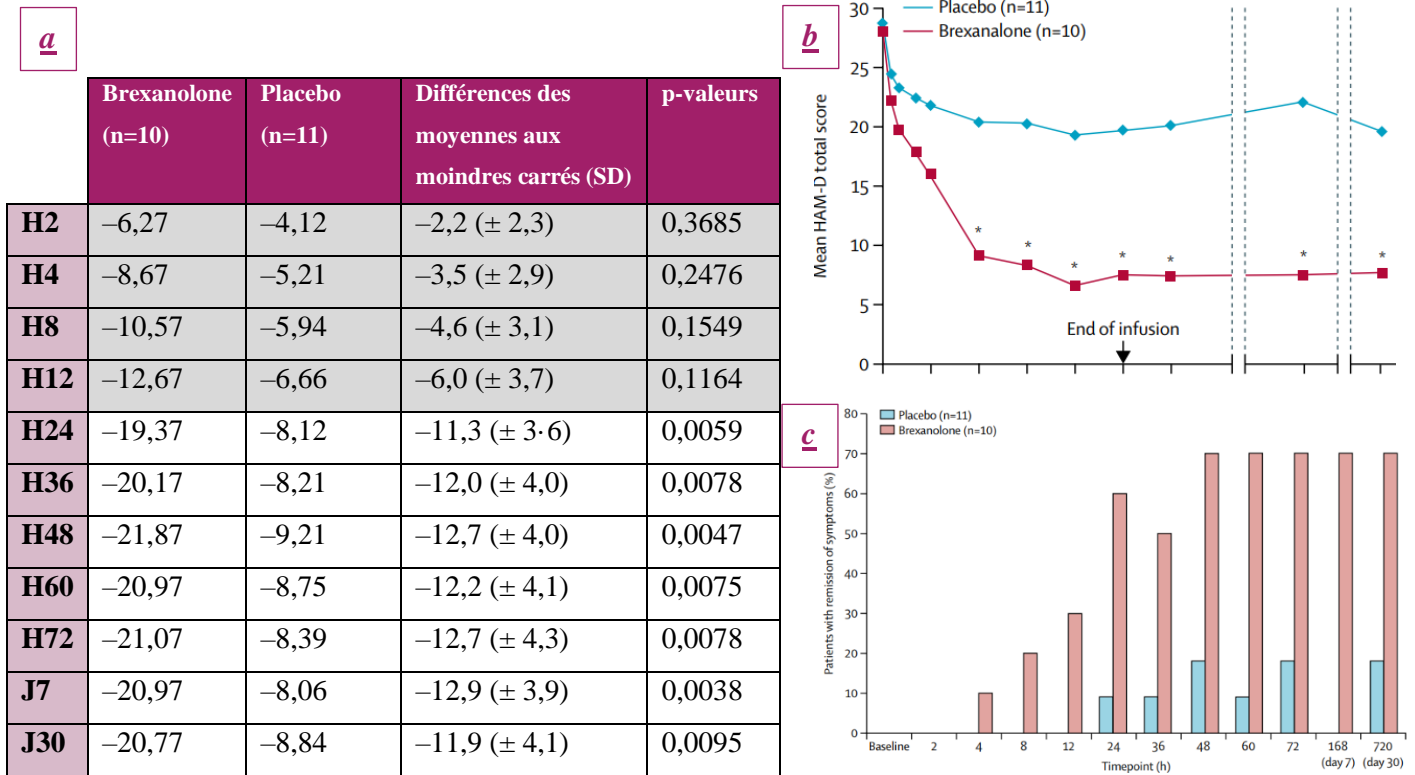


Figure 8 : Résultats de l'étude A (a) Tableau de la réduction du score HAM-D des groupes par rapport au score initial, leur différence au moindre carré et son écart standard, et la p-valeur aux points temporels fixés, les valeurs grisées sont statistiquement non-significatives ; (b) Graphique de la moyenne des scores totaux de HAM-D aux points temporels fixés ; (c) Histogramme du pourcentage de patients en rémission HAM-D aux points temporels fixés (Kanes et coll., 2017)

Seuls les résultats de H60 sont donnés et ils sont statistiquement et cliniquement significatifs (IC 95% [-20,77 ; -3,67] ; p=0,0075) (Figure 8.a). Le score d'EPDS du groupe BRX90 est réduit de 13,5 points, contre 5,3 pour au Placebo (p=0,0236). Une évidence supplémentaire à l'efficacité de la BRX. L'écart standard et l'IC 95% ne sont néanmoins pas indiqués.

Un score HAM-D inférieur ou égal à 7 soit le score maximum d'une personne saine, définit la rémission HAM-D. Toutes les données de la rémission HAM-D ne sont pas divulguées, seulement celles de H24, H60 et J30 (Figure 8.c). Une rémission de la dépression est observée à H24 chez six patients dans le groupe BRX90 contre un patient dans le groupe Placebo (OR 15,00 ; IC 95% [1,07 ; 756,72] ; p=0,0561). Une différence est notée à H60 (70% du groupe BRX90 et chez 9% du groupe Placebo à H60 ; OR -23,33 ; IC 95 % [-1,56 ; 1152,71] ; p=0,0364) et cette différence est maintenue jusqu'au suivi à J30 (sept contre deux ; OR 10,50 ; IC 95% [1,01 ; 140,57] ; p=0,0499). Les résultats de H24 sont statistiquement non-significatifs donc les résultats ne peuvent pas distinguer de ceux du Placebo.

Ceux de H60 sont discutables car bien que la p-valeur révèle que les données soient statistiquement significatives, la gamme d'IC95 comprend 1, ce qui signifie que les résultats de Placebo et BRX90 ne sont pas différenciables l'un de l'autre (Figure 8.c). À cela s'ajoute le large IC95 impliquant des résultats cliniques très variables. Les résultats de J30 sont statistiquement significatifs bien que très limite et comme les précédents, ils sont cliniquement non-significatifs.

La réponse favorable au traitement est définie par une réduction supérieure ou égale à 50% du score HAM-D initial. Un plus grand nombre de patients présentent une réponse HAM-D dans le groupe BRX90 que dans le groupe Placebo à tous les moments. Bien que ce résultat ne soit pas significatif à H60 (70% dans le groupe BRX90 contre 36% dans le groupe Placebo ;  $p=0,1450$ ), il est devenu significatif à H72 (80% BRX90 contre 27% Placebo ;  $p=0,0374$ ) et à J7 (80% BRX90 contre 20% Placebo ;  $p=0,0335$ ). Les pourcentages donnés dans l'article sont arrondis, les valeurs de p sont donc insensiblement différentes de celles trouvées dans l'annexe. C'est d'ailleurs dans celle-ci que le résultat non-significatif de J30 est trouvé (70% BRX90 contre 27,3% Placebo ;  $p=0,086$ ). Comme pour les données au-dessus, les valeurs d'IC 95% quant à la réponse HAM-D ne sont pas données. L'amélioration observée des symptômes de la DPP après l'administration de la BRX90 s'est également étendu au-delà des symptômes dépressifs centraux, comme le montre la différence de traitement significative observée pour l'impression clinique globale (*Clinical Global Impression* ou CGI), critère subjectif qui laisse les sujets évalués leur ressenti après le traitement, à J30 (80% BRX contre 27,3% Placebo ;  $p=0,0374$ ).

Le médicament est bien toléré car aucune mort n'est à déplorer et aucun effet indésirable majeur ou arrêt du traitement n'est recensé. Généralement, plus d'effets secondaires sont rapportés dans le groupe Placebo que dans celui de BRX90. Les effets les plus fréquemment évoqués sont le vertige, la somnolence, la sédation et la tachycardie sinusale.

Une patiente dans le groupe BRX90 prend de clonazépam 6mg et ce malgré le critère d'exclusion l'interdisant. Il est rapporté de la somnolence durant son traitement, donc la décision est de réduire la dose ; le patient finit l'étude. Une amélioration du C-SSRS est également rapportée puisque dans le groupe BRX90, deux patients rapportent avoir des pensées suicidaires au début de l'étude avec un plan spécifique et l'intention de passer à l'acte, mais n'en ont plus lors des évaluations et du suivi.

b. Meltzer-Brody et coll. en 2018

i. *Personnes*

Toute comme pour l'étude A, les participantes se sont enrôlées elles-mêmes ou par l'intermédiaire de leur médecin et sont diagnostiquées sur les mêmes bases. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont similaires à ceux de l'étude A ([Annexe c., page 41](#)). Cent-trente-huit patients ont été sélectionnées dans l'étude B et cent-huit patientes dans l'étude C ; cent-treize et cent d'entre elles complètent respectivement la procédure ([Figure 6](#)). Au départ de l'étude B, quarante-cinq patientes ont été assignés dans le groupe BRX90, quarante-sept dans le groupe BRX à 60µg/kg/h (BRX60) et quarante-six dans le groupe contrôle ; l'étude C débute avec cinquante-quatre patientes dans le groupe BRX90 et cinquante-quatre dans le groupe placebo ([Figure 7](#)).

Les participantes de l'étude B ont été réparties en 1:1:1 pour recevoir la perfusion de BRX60, BRX90 ou le placebo correspondant. En ce qui concerne l'étude C, les patientes sont réparties en 1:1 pour recevoir la perfusion de BRX90 ou le placebo. Un total de quatre randomisations est réalisé par différents programmes informatiques donc en moins de 25% de la randomisation s'est faite manuellement.

L'âge des participants est pris en compte dans la randomisation. Les participants sont de diverses races, la majorité étant Caucasienne. La majorité de la cohorte voit apparaître les symptômes de DPP en post-partum.

ii. *Intervention*

L'administration du traitement se réalise graduellement à l'instar de l'étude précédente, à l'exception d'un des groupes de l'étude B pour lequel la dose maximale est de 60 µg/kg/h et la perfusion de cette dose dure plus longtemps ([Figure 7](#)). À la suite de quoi, les patientes doivent être évaluées pendant douze heures puis un suivi clinique et de sûreté sont maintenus pendant trente jours avec des évaluations à J7 et J30 ([Figure 6](#)). Les modifications du débit de perfusion sont autorisées si le seuil de tolérance est dépassé, c'est-à-dire les effets secondaires apparaissant. Les doses et le débit de perfusion choisis sont basés sur le protocole de la précédente étude en open-label réalisée par les auteurs de la présente étude et du modèle pharmacocinétique ([Kanes et coll., 2017](#)).

Les patients, le corps médical et le groupe de recherche ainsi que le personnel sur le site et l'investigateur principal sont aveugles à l'exception des pharmaciens qui gardent la nature de la perfusion inconnue au reste des acteurs de l'étude en indiquant seulement le débit de perfusion. Afin de maintenir la cécité des participants, deux débits de perfusion sont également attribués au groupe placebo.

Le critère d'évaluation primaire est le changement de score de HAM-D à la fin de la perfusion par un examinateur indépendant, externe à l'étude et aveugle et un examinateur sur site, également aveugle qui peut accepter ou refuser l'évaluation de l'examineur externe si leur résultat est différent. Les critères d'évaluation secondaires sont la moyenne des HAM-D totaux et la moyenne au moindre carré du changement de scores HAM-D à tous les points temporeux fixés dans les études, ainsi que le CGI et le changement de scores EPDS.

### *iii. Comparateur*

À l'instar de l'essai A, un placebo est utilisé pour l'analyse de l'efficacité et l'innocuité du Zulresso™. Le traitement habituel comprend la surveillance rapprochée, les visites régulières avec un coordinateur de soins ou les interventions psychologiques et celles visant à traiter les effets indésirables.

Le Placebo sert à comparer les différents effets du traitement à travers à une série de critères. Les critères que je juge intéressants pour l'analyse de l'efficacité de la BRX60 et de la BRX90 sont les mêmes que pour l'étude A, à l'exception des scores CGI qui sont ici générés au cours du temps.

### *iv. Résultats de B*

La moyenne du moindre carré de la réduction du score de HAM-D est de 19,5 points ( $\pm 1,2$ ) pour le groupe BRX60, de 17,7 points ( $\pm 1,2$ ) pour BRX90 et de 14,0 ( $\pm 1,1$ ) pour le groupe placebo. La moyenne de la différence entre le groupe placebo et le BRX90 est de  $-3,7$  (IC95%  $[-6,9 ; -0,5]$ ,  $p=0,0252$ ) et celle entre le placebo et le BRX60 est de  $-5,5$  (IC95%  $[-8,8 ; -2,2]$ ,  $p=0,0013$ ) en fin de perfusion (**Tableau 2**). Les auteurs soulignent une réduction significative observée des scores de HAM-D totaux à partir de H24 de perfusion et ce jusqu'à la fin de l'étude pour BRX60 et que le score total de HAM-D ne retourne pas à la ligne de base pour les groupes BRX.

La moyenne du moindre carré de la réduction de HAM-D à H60 est semblable à celle à J30 dans les groupes BRX (19,5 points ( $\pm 1,2$ ) à H60 et 19,5 points ( $\pm 1,4$ ) à J30 pour BRX60 ; 17,7 points ( $\pm 1,2$ ) à H60 et 17,6 points ( $\pm 1,4$ ) à J30 pour BRX90). La réduction du score HAM-D est statistiquement supérieure dans les groupes BRX que dans le groupe placebo.

	BRX60			BRX90		
	Différences des moyennes aux MC (SD)	IC95	p-valeurs	Différences des moyennes aux MC (SD)	IC95	p-valeurs
<b>H2</b>	0,1 ( $\pm 1,0$ )	-1,8 ; 1,9	0,9591	0,2 ( $\pm 0,9$ )	-1,7 ; 2,0	0,8677
<b>H4</b>	-2,1 ( $\pm 1,2$ )	-4,5 ; 0,3	0,0827	-0,3 ( $\pm 1,2$ )	-2,6 ; 2,0	0,7968
<b>H8</b>	-2,0 ( $\pm 1,3$ )	-4,7 ; 0,6	0,1292	-0,4 ( $\pm 0,3$ )	-2,9 ; 2,2	0,7801
<b>H12</b>	-1,3 ( $\pm 1,4$ )	-4,1 ; 1,6	0,3840	0,7 ( $\pm 1,4$ )	-2,0 ; 3,5	0,6097
<b>H24</b>	-4,3 ( $\pm 1,6$ )	-7,5 ; -1,1	0,0094	-2,3 ( $\pm 1,6$ )	-5,5 ; 0,8	0,1440
<b>H36</b>	-5,1 ( $\pm 1,6$ )	-8,3 ; -1,9	0,0020	-1,4 ( $\pm 1,6$ )	-4,5 ; 1,8	0,3906
<b>H48</b>	-4,5 ( $\pm 1,7$ )	-7,9 ; -1,1	0,0110	-3,3 ( $\pm 1,7$ )	-6,7 ; 0,0	0,0511
<b>H60</b>	-5,5 ( $\pm 1,6$ )	-8,8 ; -2,2	0,0013	-3,7 ( $\pm 1,6$ )	-6,9 ; -0,5	0,0252
<b>H72</b>	-5,0 ( $\pm 1,7$ )	-8,5 ; -1,6	0,0046	-2,5 ( $\pm 1,7$ )	-5,9 ; 0,8	0,1389
<b>J7</b>	-4,1 ( $\pm 1,8$ )	-7,7 ; -0,4	0,0288	-1,6 ( $\pm 1,8$ )	-5,2 ; 2,0	0,3799
<b>J30</b>	-5,6 ( $\pm 1,9$ )	-9,5 ; -1,8	0,0044	-3,8 ( $\pm 1,9$ )	-7,6 ; 0,0	0,0481

*Tableau 2 : Résultats de l'étude B comprenant la différence des moyennes aux MC des groupes BRX par rapport au Placebo et son écart standard, l'IC95 et la p-valeur aux points temporeux fixés ; les valeurs grisées sont statistiquement non-significatives ; les valeurs rosées sont discutables (Meltzer-Brody et coll., 2018).*

Concernant les résultats de BRX60, je constate que la différence de score HAM-D par rapport au groupe placebo est cliniquement et statistiquement significative après H24 d'injection du médicament et ce jusqu'à la dernière évaluation (Tableau 2). Seuls les résultats obtenus à H60 et J30 de BRX90 sont statistiquement différents de ceux du groupe Placebo. Les données à H48 me laissent perplexe car bien que la p-valeur soit supérieure à 0,05, l'IC95 démontre des valeurs précises et différentes de celles de Placebo ; l'avis d'un expert semble primordial. En comparant les deux groupes BRX, j'observe que la réduction du score de HAM-D est supérieure dans BRX60 et que les données dudit groupe est plus distinguable du Placebo que BRX90.

Il n'y a pas de données chiffrées pour les autres critères uniquement des tableaux. L'analyse sera donc qualitative.

Pour ce qui est du deuxième critère d'évaluation à savoir la rémission HAM-D, les résultats montre une meilleure rémission dans le groupe BRX60 à partir de H24 (Figure 9.a). Néanmoins la différence statistique n'est atteinte que dans trois valeurs de résultats : H48, H60 et H72. La proportion de patients atteignant la rémission entre H24 et H72 ainsi qu'à J30 est supérieure dans les groupes BRX comparé au placebo avec une différence statistique à plusieurs points pour le groupe BRX60 (51% dans le groupe BRX60 contre 16% dans le groupe placebo ; OR 6,0 ; IC 95% [2,1 ; 17,8] ;  $p=0,0011$ ) ; seuls les résultats concernant la rémission des patients du groupe BRX60 à 60h sont divulgués. Les résultats de BRX90 ne sont plus statistiquement significatifs au Placebo à partir de J7 et ils semblent être cliniquement inférieurs à ceux du Placebo à J30.

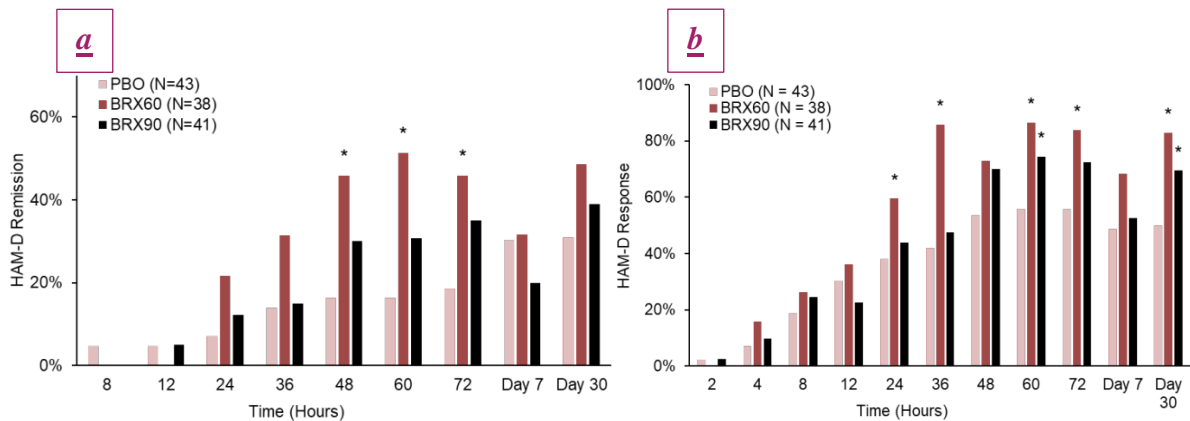


Figure 9 : (a) Histogramme du pourcentage de patients dans les trois groupes de l'étude B en rémission HAM-D aux points temporels fixés ; (b) Histogramme du pourcentage de patients dans les trois groupes de l'étude B ayant obtenus une réponse HAM-D aux points temporels fixés ; les astérisques indiquent que les données sont statistiquement différentes du Placebo (Meltzer-Brody et coll.,2018).

Le troisième critère d'évaluation est la réponse au traitement. Dans ce cas, les résultats sont focalisés sur les symptômes dépressifs de l'échelle HAM-D (Figure 9.b). Le groupe BRX90 est cliniquement supérieure au Placebo à partir de H24 et en est statistiquement différent seulement à H60 et J30. Pour BRX60, les résultats sont cliniquement supérieurs à H4 et ce jusqu'à la fin de l'étude. Les résultats obtenus à H24, H36, H60, H72 et J30 sont statistiquement différents à ceux du Placebo. Toutefois, les auteurs déclarent que la proportion de patients atteignant la réponse est similaire dans les deux groupes BRX entre H24 et J30, avec des différences statistiques dans les deux groupes à plusieurs points.

Le dernier critère d'évaluation se porte sur la CGI. À H60, la proportion de patients atteignant la réponse CGI est supérieure dans le groupe BRX60 (84% ; OR 4,0 ; IC 95% [1,3 ; 11,7] ; p=0,0131) et dans le groupe BRX90 (82% ; OR 4,0 ; IC 95% [1,4 ; 11,6] ; p=0,0095) comparé au groupe placebo (56%) (Figure 10). Globalement, le groupe BRX60 a la meilleur CGI avec des résultats cliniquement et statistiquement significatifs à partir de H36. Les résultats du groupe BRX90 le sont également à H60, H72 et J30.

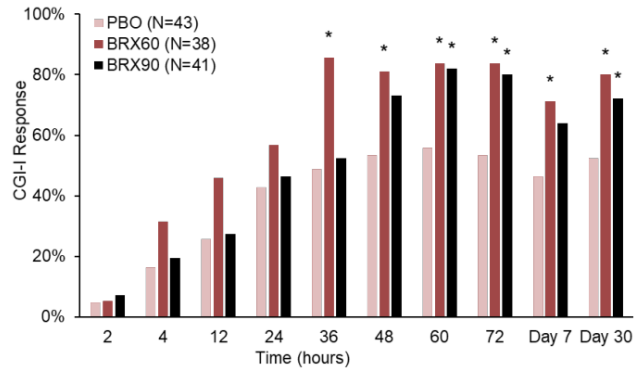


Figure 10 : Histogramme du pourcentage de patients dans les trois groupes de l'étude B ayant obtenu une réponse CGI aux points temporels fixés (Meltzer-Brody et coll., 2018).

Les principaux effets indésirables dus au traitement sont les maux de tête (7 patients sur 37 dans le groupe BRX60 et 6 sur 39 dans le groupe BRX90 contre 7 sur 43 dans le groupe placebo), le vertige (6 sur 37 pour BRX60 et 6 sur 39 pour BRX90 contre 1 sur 43 pour placebo), la somnolence (7 sur 37 pour BRX60 et 2 sur 39 pour BRX90 contre 3 sur 43 pour placebo). Au vu des résultats, le premier n'est pas considéré comme dû à la BRX. Une patiente du groupe BRX60 a souffert d'idéation suicidaire et a tenté de se suicider par surdosage médicamenteux. La patiente est connue pour avoir tenté à sa vie deux fois par le passé ; l'investigateur principal a donc conclu que ces événements n'ont pas été engendré par le traitement. Une autre patiente du même groupe a souffert de somnolence et de perte de conscience. Après l'interruption du traitement, la résolution rapide des événements indésirables s'est opérée.

## v. Résultats de C

La moyenne du moindre carré de la réduction du score de HAM-D est de 14,6 points ( $\pm 0,8$ ) pour BRX90 et de 12,1 ( $\pm 0,8$ ) pour le groupe placebo. La moyenne de la différence entre le groupe placebo et le BRX90 est de  $-2,5$  (IC95%  $[-4,5 ; -0,5]$  ;  $p=0,0160$ ) (Tableau 3).

	Différences des moyennes aux MC (SD)	IC95	p-valeurs
<b>H2</b>	-0,6 ( $\pm 0,7$ )	-2,1 ; 0,9	0,4216
<b>H4</b>	-0,8 ( $\pm 0,9$ )	-2,6 ; 1,0	0,3947
<b>H8</b>	-1,0 ( $\pm 1,0$ )	-2,9 ; 1,0	0,3280
<b>H12</b>	-1,1 ( $\pm 1,0$ )	-3,1 ; 0,8	0,2522
<b>H24</b>	-1,6 ( $\pm 1,1$ )	-3,8 ; 0,6	0,1431
<b>H36</b>	-1,9 ( $\pm 1,1$ )	-4,1 ; 0,4	0,0991
<b>H48</b>	-2,4 ( $\pm 1,2$ )	-4,7 ; -0,1	0,0389
<b>H60</b>	-2,5 ( $\pm 1,0$ )	-4,5 ; -0,5	0,0160
<b>H72</b>	-3,5 ( $\pm 1,1$ )	-5,7 ; -1,3	0,0022
<b>J7</b>	-3,2 ( $\pm 1,4$ )	-6,1 ; -0,4	0,0255
<b>J30</b>	0,5 ( $\pm 1,1$ )	-2,0 ; 3,1	0,6710

*Tableau 3 : Résultats des études B et C comprenant la différence des moyennes aux MC des groupes BRX par rapport au Placebo et son écart standard, l'IC95 et la p-valeur aux points temporeux fixés ; les valeurs grisées sont statistiquement non-significatives (Meltzer-Brody et coll., 2018).*

La réduction au moindre carré des scores HAM-D est observé dans le groupe BRX90, avec un résultat de 14,7 points ( $\pm 1,0$ ) à J30, du même ordre que les résultats obtenus pour le point à H60 en fin de perfusion (14,6 points ( $\pm 0,8$ )). Néanmoins, les résultats des points H12, H24 et H36 ne sont ni statistiquement, ni cliniquement significatifs par rapport à ceux du groupe Placebo (Tableau 3). Une réduction significative est observée des scores de HAM-D totaux à partir de H48 de perfusion et ce jusqu'à J7 pour BRX90. Une amélioration marquée est observée à J7 dans le groupe Placebo, sans différence statistique identifiée. Le point H48 attire tout de même l'attention car bien que la limite inférieure de l'IC95 ne soit pas égale ou supérieure à 0, elle en est proche ( $[-4,7 ; -0,1]$ ). Les scores totaux HAM-D du groupe BRX90 ne retournent pas à la ligne de base après J30 mais ces résultats ne sont ni cliniquement, ni statistiquement significatifs et c'est également le cas pour le groupe Placebo.

Il n'y a pas de données chiffrées pour les autres critères, uniquement des tableaux. L'analyse sera donc qualitative.

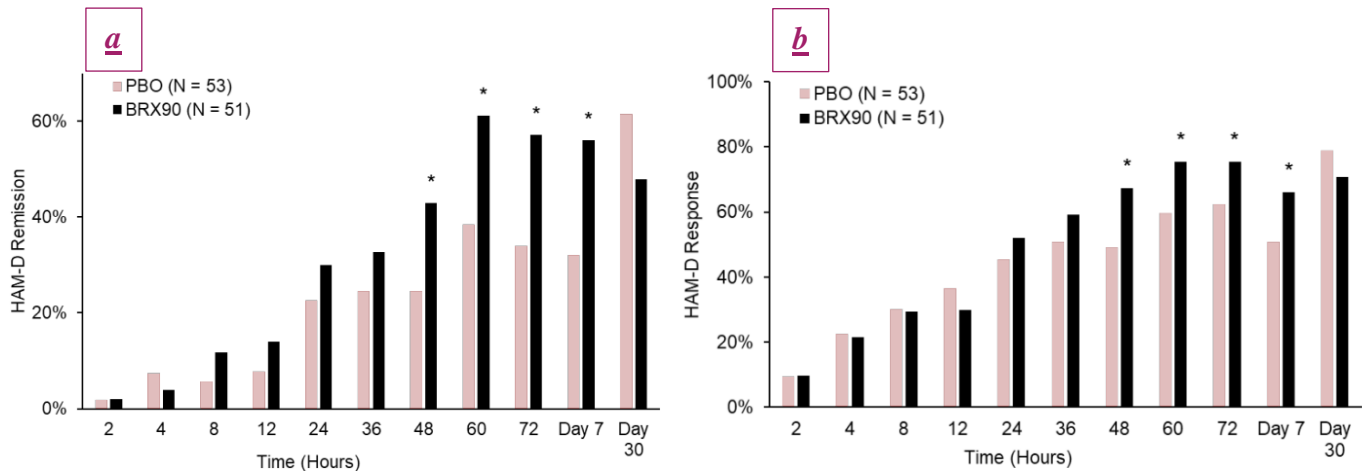


Figure 11 : (a) Histogramme du pourcentage de patients dans les deux groupes en rémission HAM-D aux points temporels fixés ; (b) Histogramme du pourcentage de patients dans les deux groupes ayant obtenus une réponse HAM-D aux points temporels fixés ; les astérisques indiquent que les données sont statistiquement différentes du Placebo (Meltzer-Brody et coll.,2018).

La proportion de patients atteignant la rémission HAM-D est supérieure dans le groupe BRX90 au groupe Placebo et ce à partir du point à H8 jusque J7, atteignant la différence statistique à de multiples points, notamment à H60 soit la fin de la perfusion (61% pour le groupe BRX90 vs 38% pour placebo ; OR 3,4 ; IC 95% [1,5 ; 7,9] ; p=0,0033) (Figure 11.a). Ces résultats sont statistiquement significatifs ; les autres données ne sont pas divulguées dans le document. À partir de H8, tous les résultats de BRX90 sont seulement cliniquement supérieurs à ceux de Placebo et à partir de H48, ils y sont statistiquement différents. Néanmoins, la tendance s'inverse à J30 avec des résultats cliniquement supérieurs pour le groupe Placebo par rapport à ceux de BRX90 ; aucune différence statistique n'est toutefois relevée.

La proportion de patients atteignant la réponse HAM-D est supérieure entre H24 et J7 dans le groupe BRX90 que dans Placebo avec des différences statistiques entre H48 et J7 (Figure 11.b). Pour ce qui est de la réponse HAM-D, on observe la même inversion des tendances à J30 que précédemment, ce qui n'est pas mentionnée dans l'article par les auteurs.

La proportion de patients atteignant la réponse CGI à H60 est supérieure dans le groupe BRX90 que dans le placebo (79,6% pour BRX90 contre 55,8% pour placebo ; OR 5,0 ; IC 95% [2,0 ; 12,5] ; p=0,0005) (Figure 12). Encore une fois, seul le point H60 est reporté quantitativement par les auteurs ; ce n'est pas le point le plus élevé mais contrairement aux autres, il est statistiquement significatif (*versus* J30), et cliniquement très différent du Placebo (*versus* 72H). Ce choix peut être anodin mais il faut le souligner.

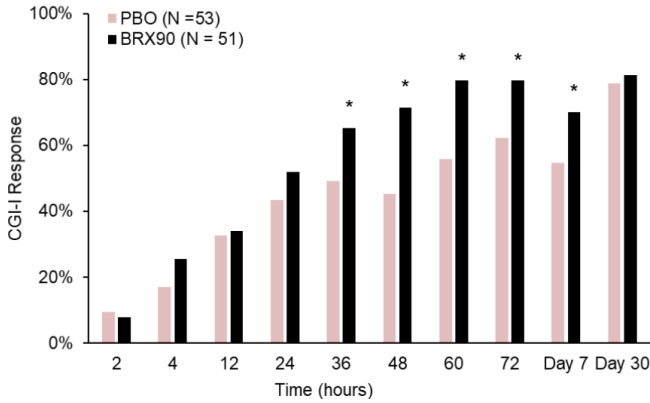


Figure 12 : Histogramme du pourcentage de patients dans les deux groupes ayant obtenu une réponse CGI aux points temporels fixés (Meltzer-Brody et coll., 2018).

Les principaux effets indésirables dus au traitement sont les maux de tête (9 sur 49 dans le groupe BRX90 contre 6 sur 52 dans le groupe placebo), le vertige (5 sur 39 pour BRX90 contre 4 sur 43 pour placebo), la somnolence (4 sur 39 pour BRX90 contre 2 sur 43 pour placebo). Un patient du groupe BRX90 initiale a souffert d'état de conscience altérée et de syncope, deux évènements sévères mais qui sont d'intensité modérée. Deux patients ont souffert d'un évènement sévère : la fatigue et la présyncope.

#### IV. Analyse

En tant que pharmacien, il est de notre devoir de délivrer des médicaments efficaces, sûres et conformes aux normes instillées par les autorités. Actuellement, sur base de mes connaissances et de mon analyse sur les différentes RCTs réalisées sur la BRX, j'en conclus que le Zulresso™ est bel et bien efficace. Néanmoins, les documents comportent des défauts que je me dois de souligner, en précisant que le fait qu'un journal tel que *The Lancet* publie ces articles est gage de qualité des études réalisées.

Le Zulresso™ est un médicament injectable en milieu hospitalier, accessible aux patientes inscrites et admises au REMS. La compliance au traitement ne semble pas être un problème mais l'adhésion au traitement peut être compliquée pour les mères souffrantes car cela signifie qu'elles doivent rester à l'hôpital et se séparer de leur enfant pendant deux jours et demi.

La majorité des auteurs des deux documents sont les mêmes, ce qui laisserait supposer qu'il peut y avoir un manque de recul vis-à-vis des résultats. L'objectif des études est de confirmer l'efficacité de la BRX. La RCT est la référence pour ce type d'analyse.

Les trois essais sont réalisés en double aveugle, ce qui augmente la validité des études et réduit le risque de biais car les patients, le corps médical et le groupe de recherche, ainsi que le personnel sur le site et l'investigateur principal ne savent pas si le patient reçoit le traitement ou le placebo ; seul le pharmacien est au courant. L'étude en triple aveugle est également possible mais cela semble être inadapté en phase 2 et 3 du développement du Zulresso™. Le multicentrisme des trois études favorise une diversité dans la population exposée au traitement, et permet donc un meilleur aperçu de l'innocuité du médicament, une meilleure généralisation des résultats. À l'inverse, un essai monocentrique augmente le risque de biais car l'ampleur d'effet est supérieure de 27% à celle d'un essai multicentrique (**Minerva, 2011**).

Les patientes sélectionnées souffrent de DPP modérée à sévère avec des scores de HAM-D très élevés. Les personnes souffrant de DPP faible à modérée ne peuvent donc pas recevoir ce traitement. Un doute a été révélé sur le fait qu'un score élevé est bien plus probable de se réduire à la suite d'un quelconque traitement (**Wiesner et coll., 2019**). Afin d'analyser l'efficacité et l'innocuité du traitement chez cette population, une nouvelle RCTs est nécessaire.

Un nombre non-négligeable de patientes des groupes BRX prennent habituellement des benzodiazépines et en prennent durant le traitement, bien que ce fait fasse bien parti des critères d'exclusion ([Annexe c., page 41](#)). Contrairement à la BRX, les benzodiazépines ne se fixent qu'aux récepteurs synaptiques. Ce biais corrompt les résultats obtenus car les effets des médicaments peuvent s'additionner et exacerber les valeurs de scores HAM-D. Une nouvelle étude peut s'avérer être nécessaire dans la détermination de l'effet somnolent de la BRX.

Le comparateur utilisé est un placebo, ce qui est un choix correct à ce stade d'étude. Ultérieurement, il serait intéressant de comparer la BRX avec les traitements actuels de la DPP, tels que les ISRS et les ISRN, ainsi que les traitements en phytothérapie, comme le safran. Les *outcomes* sont des PROM ce qui est un avantage dans l'obtention d'une AMM. Il n'y a pas d'alternatives non-invasives. De plus, ces études sont réalisées dans le cadre d'une thérapie psychiatrique. De ce fait, le ressenti de la patiente est très importante. L'analyse a été réalisée *per protocol*, c'est-à-dire les résultats rapportés sont uniquement ceux des patients qui ont été traités en pleine conformité avec le protocole. Ce n'est pas très représentatif de la réalité, donc les résultats ne sont pas représentatifs de l'efficacité réelle ou *effectiveness* du Zulresso™ mais plutôt de l'efficacité théorique dans les conditions les plus optimales dans le cadre thérapeutique. Les critères d'évaluation gravitent autour des scores HAM-D obtenus par les participantes et les auteurs justifient ce choix sur base de protocoles d'études précédentes dont la leur en *open label*. (**Kanes et coll., 2017**). Les analyses principales auraient dû être réalisées sur base des scores EPDS car l'échelle est spécifique à la période périnatale et tient compte de la différence entre les symptômes perçus et ressentis dans la DPP et ceux de la dépression sévère.

Ma principale critique en ce qui concerne les résultats repose sur le manque de données transmises par les auteurs. Par exemple, les IC95 de l'ensemble des résultats ne sont pas tous transcrits dans les documents et les annexes ; l'analyse ne peut donc pas être complète. L'intégrité des résultats et des auteurs est remise en cause. Un manque de transparence est à déplorer car toutes les données quantitatives ne sont pas reprises dans les articles ou leur annexe. Certaines données sont transcrites sans analyse réelle. Au contraire l'interprétation des auteurs est positivement biaisée ; par exemple, les résultats n'étant pas en faveur du BRX90 sont omis dans les articles. Seuls ceux en faveur de ladite dose sont mis en avant. L'effet placebo est très important dans chaque étude. Cela laisse entendre que l'accompagnement et le suivi psychologique restent très importants dans la thérapie de la DPP.

Des études antérieures sur la dépression et plus particulièrement sur les troubles majeurs dépressifs ont démontré une grande variabilité de la réponse au placebo et de grands effets placebo pourraient contribuer à l'incapacité de certaines études à prouver les effets significatifs des traitements (**Walsh et coll., 2002**). Une hypothèse voudrait que la supervision accrue et les évaluations fréquentes avec le patient additionnés à l'attente de résultats pourraient contribuer à cette variabilité importante. Cette présomption pourrait également être appliquée pour les trois RCTs dans lesquelles une variation similaire de la réponse au placebo est observée. Néanmoins, les critères d'évaluation primaires ont été rencontrés avec une différence statistique entre le médicament et le placebo et une signification clinique des traitements. La variabilité pourrait être réduite grâce au nombre de participantes, au nombre supplémentaire de points temporels et aux critères secondaires marquant à la différence statistique des différents groupes, mais aussi les scores HAM-D initiaux, très élevés. Toutefois, le manque de données transcrites dans les documents ne permet pas de confirmer cela avec certitude.

Dans l'étude A, vingt-et-une patientes sont allées au bout de la RCT. Les auteurs indiquent qu'à la vue de la réponse rapide au traitement, ainsi que la taille de l'effet large, le nombre limité de participants n'engendrait pas de biais conséquent. La répartition des patients ayant des antécédents d'anxiété et de DPP n'est pas équilibré dans cette étude ce qui augmente le biais des résultats. Les auteurs ne mettent pas l'attention sur le fait que BRX60 dans l'étude B obtient de meilleurs résultats que BRX90 (**Figure 8.a**). Ce n'est pas acceptable d'après moi car c'est la seule étude testant l'efficacité de la dose à 60µg/kg/h. Une étude comparant l'efficacité de BRX60 avec celle de BRX90 pourrait être intéressante d'un point de vue clinique, mais à l'échelle européenne, cela pourrait également avoir un impact financier bénéfique. Lors de l'analyse de la rémission HAM-D de l'étude B, un doute quant à la statistique des résultats de BRX90 à partir de J7 subsiste (**Figure 9.a**). Afin d'infirmer la tendance clinique à J30, il me semble qu'il faille réaliser une étude de non-infériorité. Le même phénomène est observé pour la rémission et la réponse du groupe BRX90 à J30 dans l'étude C (**Figure 11**) ; la décision de réaliser ces études doit être prise après concertations avec des experts et des statisticiens.

Enfin, la DPP est une maladie psychiatrique qui peut dès lors se décliner sous plusieurs formes. Un total de 140 patientes a reçu de la BRX. Cela me semble trop peu et la décision d'accepter la distribution d'un médicament pour des personnes instables me paraît précoce et déraisonnable, surtout au vu des résultats qui me laisse perplexe ainsi que du prix du médicament fixé à 7854,35\$ par vial, soit une thérapie valant environ 34000\$ (**Drugcom ; Michigan Medicine**). Il serait également intéressant d'analyser grâce à une étude observationnelle longitudinale et prospective l'incidence que le traitement a sur l'enfant, sur sa condition mentale au long terme ; il en va de même pour les proches de la patiente.

## V. Conclusion

Au terme de ma recherche, j'ai découvert que le sevrage progestatif fonctionnel, phénomène physiologique menant à la contraction de l'utérus, peut être à l'origine de la DPP. De hautes concentrations de P4 sont toujours en circulation lors de l'accouchement. Dès lors, l'éjection du placenta, source principale de P4 pendant la grossesse, provoque un sevrage progestatif dans tout l'organisme, qui peut résulter d'un dysfonctionnement GABAergique et de l'apparition de symptômes dépressifs qui *in fine* peut conduire à une DPP. L'un des métabolites de la P4 les plus concentrés durant la grossesse, la  $3\alpha,5\alpha$ THP, est le principal modulateur positif allostérique des récepteurs GABA-A. C'est d'ailleurs sur base de ce NS qu'a été synthétisée la BRX, qui est le principe actif du Zulresso™, médicament employé aujourd'hui dans le traitement de la DPP (FDA, 2019).

L'efficacité et l'innocuité de la BRX a été analysé sur des femmes souffrant de DPP modérée à sévère. Les auteurs des trois RCTs sur lesquelles se basent les autorités américaines ont conclu que la molécule était efficace. Néanmoins, suite à mon analyse, j'ai pu conclure que ces études comportent beaucoup de défauts. Le présent document comporte ainsi un risque de biais dû aux résultats manquants des études disponibles et sélectionnées. Pour commencer, il n'y a pas assez de recul pris par les auteurs par rapports aux résultats et à leur rédaction. Beaucoup d'éléments peuvent être de potentiels sources de biais telles que les données manquantes, la rédaction élogieuse des résultats et le faible nombre de participantes. Il faut réaliser une évaluation des risques de biais des trois RCTs, par exemple avec l'outil RoB2 de Cochrane qui évalue la génération de séquences aléatoires, la dissimulation de l'allocation, l'aveuglement, les données incomplètes sur les résultats et la communication sélective des résultats d'une étude pour en estimer les sources potentielles de biais (Higgins et coll., 2011). Une série d'améliorations dans le protocole d'étude, explicitée précédemment, peut être une base pour obtenir des résultats fiables et pertinents. De plus, la dépendance aux benzodiazépines et dérivés fait partie des critères d'exclusion aux études mais plusieurs patientes en prennent durant l'injection de la BRX, alors qu'ils agissent sur la même cible. Les résultats excluent également les patientes souffrant de DPP faible à modérée et de scores HAM-D moyens. Toutefois, la BRX reste une thérapie réellement intéressante pour la DPP. Les résultats sont pertinents à la fin de la perfusion et démontrent une amélioration des symptômes après soixante heures de traitement pour les patientes souffrant de DPP modérée à sévère, avec un score HAM-D supérieur à 20 (Annexe c. ; page 41).

Lors de mes recherches plus approfondies sur les NS et les récepteurs GABA-A, j'ai découvert que la BRX fait également l'objet d'études sur l'anxiété et l'insomnie. Par ailleurs, des articles post-hoc aux trois RCTs analysées tentent d'établir un lien entre la perfusion du médicament et la baisse de l'anxiété ou la régression de l'insomnie (**Gerbas** et coll., 2021 ; **Epperson** et coll., 2023). Toutefois les résultats obtenus ne peuvent être considérés comme véridiques car ils ne sont pas générés par une étude menée sur le sujet en question. Une méta-analyse prenant en compte lesdits essais compare leurs résultats à ceux de RCTs étudiant l'efficacité de ISRS sur la DPP (**Cooper** et coll. 2019). Bien que la conclusion de celle-ci soit en faveur du NS, l'analyse se fait par ITC, donc par extrapolation et comporte des biais de résultats. Une étude randomisée comparant les effets de la BRX et des ISRS comporterait plus d'évidences pharmacothérapeutiques.

À l'heure actuelle, le Zulresso™ est commercialisé uniquement aux USA. Une étude de pharmacovigilance financée par Sage a été publiée (**Garafola** et coll., 2023). Les effets secondaires relayés ne m'alarment pas, les plus sérieux comptant pour 4% d'entre eux. Le 1<sup>er</sup> septembre 2017, le comité pédiatrique de l'EMA a rendu un avis sur l'approbation d'un plan d'investigation pédiatrique, sur l'octroi d'un report et sur l'octroi d'une dérogation. (**EMA**, 2017). À ce jour, aucun résultat n'a été publié.

La voie GABAergique semble être une voie très prometteuse pour les troubles psychiatriques et pourrait également être utile dans les traitements des troubles neurodégénératifs car les propriétés neuroprotectrices de la P4 ont été prouvées (**Guennoun**, 2020). La 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ THP a été investiguée dans le cadre d'adjuvant dans le *status epilepticus* super réfractaire, de thérapie dans l'anxiété, l'insomnie, les troubles de l'attention, le trouble neurocognitif majeur, la schizophrénie et le sevrage alcoolique (**Ghit** et coll., 2021).

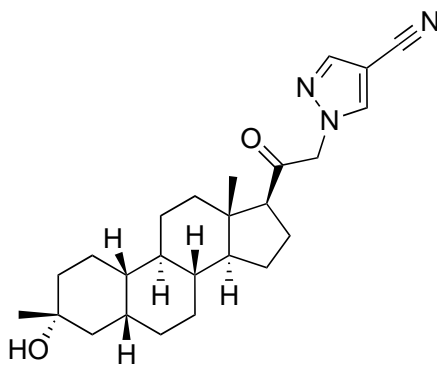


Figure 13 : Structure simplifiée de la zuranolone

La zuranolone, NS synthétique et dérivé *per os* de la 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ THP, a été étudiée dans le cadre de traitement contre la DPP, le trouble majeur de la dépression, l'insomnie et les tremblements au repos, comptant parmi les signes du syndrome extrapyramidal (**Bullock** et coll., 2021 ; **Deligiannidis** et coll., 2021 ; **Bullock** et coll., 2022 ; **Clayton** et coll., 2023 ; **Clayton** et coll., 2023 ; **Kato** et coll., 2023) (Figure 13).

En Belgique et à plus grande échelle en Europe, l'éventualité de la libération du Zulresso™ me semble lointaine ; il serait davantage intéressant de se focaliser sur la libération d'un médicament *per os*, tel que la zuranolone. Une étude comparative des deux médicaments pourrait s'avérer utile quant à l'introduction d'un tel traitement sur le sol européen ; elle nécessiterait l'emploi de doubles placebos.

Les œstrogènes sont intimement liés à la production de P4 et sont apparus comme une voie thérapeutique envisageable mais les études sur le sujet demeurent non concluantes (**Gunduz-Bruce et coll, 2022**). Les autres approches thérapeutiques viseraient à cibler la biosynthèse des NS, comme l'usage de la TSPO qui est nécessaire à leur biosynthèse (**Porcu et coll., 2016**) ([Annexe a. page 39](#)). L'activation de la protéine pourrait être bénéfique aux maladies neurodégénératives et psychiatriques, en induisant une concentration plus élevée de cholestérol dans les membranes internes des mitochondries astrocytaires et microgliales, et finalement la production de NS.

## VI. Bibliographie

- Adouard F, Glangeaud-Freudenthal NMC, Golse B. Validation of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) in a sample of women with high-risk pregnancies in France. *Arch Womens Ment Health*. 2005;8(2):89-95. doi:10.1007/s00737-005-0077-9
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed*. Arlington: American Psychiatric Association.; 2013.
- Bauer A, Parsonage M, Knapp M, Iemmi A, Adelaja B. The costs of perinatal mental health problems. LSE & Centre for Mental Health; 2014
- Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology*. 1998;23(8):963-987. doi:[10.1016/S0306-4530\(98\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(98)00071-7)
- Bauman BL, Ko JY, Cox S, et al. Vital signs: postpartum depressive symptoms and provider discussions about perinatal depression - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(19):575-581
- Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABAA receptor. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):565-575. doi:10.1038/nrn1703
- Brown JVE, Wilson CA, Ayre K, et al. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(2). doi:10.1002/14651858.cd013560.pub2
- Brunton PJ, McKay AJ, Ochędalski T, et al. Central Opioid Inhibition of Neuroendocrine Stress Responses in Pregnancy in the Rat Is Induced by the Neurosteroid Allopregnanolone. *J Neurosci*. 2009;29(20):6449-6460. doi:[10.1523/JNEUROSCI.0708-09.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0708-09.2009)
- Bullock A, Gunduz-Bruce H, Zammit GK, et al. A phase 1 double-blind, placebo-controlled study of zuranolone (SAGE-217) in a phase advance model of insomnia in healthy adults. *Hum Psychopharmacol*. 2022;37(1):e2806. doi:10.1002/hup.2806
- Bullock A, Kaul I, Li S, Silber C, Doherty J, Kaner SJ. Zuranolone as an oral adjunct to treatment of Parkinsonian tremor: A phase 2, open-label study. *J Neurol Sci*. 2021;421:117277. doi:10.1016/j.jns.2020.117277
- Cheung J, Smith DF. Molecular chaperone interactions with steroid receptors: an update. *Mol Endocrinol*. 2000;14(7):939-946. doi:10.1210/mend.14.7.0489

Clayton AH, Lasser R, Nandy I, Sankoh AJ, Jonas J, Kanesh SJ. Zuranolone in Major Depressive Disorder: Results From MOUNTAIN-A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(2):22m14445. doi:10.4088/JCP.22m14445

Clayton AH, Lasser R, Parikh SV, et al. Zuranolone for the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Am J Psychiatry*. Published online May 3, 2023:appiajp20220459. doi:10.1176/appi.ajp.20220459

Concas A, Mostallino MC, Porcu P, et al. Role of brain allopregnanolone in the plasticity of gamma-aminobutyric acid type A receptor in rat brain during pregnancy and after delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(22):13284-13289. doi:[10.1073/pnas.95.22.13284](https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.13284)

Cooper MC, Kilvert HS, Hodgkins P, Roskell NS, Eldar-Lissai A. Using Matching-Adjusted Indirect Comparisons and Network Meta-analyses to Compare Efficacy of Brexanolone Injection with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Treating Postpartum Depression. *CNS Drugs*. 2019;33(10):1039-1052. doi:10.1007/s40263-019-00672-w

Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of Postnatal Depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *The British Journal of Psychiatry*. 1987;150(6):782-786. doi:[10.1192/bjp.150.6.782](https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.782)

Csapo A. Progesterone block. *Am J Anat*. 1956;98(2):273-291. doi:10.1002/aja.1000980206

Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(9):951-959. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.1559

Epperson CN, Rubinow DR, Meltzer-Brody S, et al. Effect of brexanolone on depressive symptoms, anxiety, and insomnia in women with postpartum depression: Pooled analyses from 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in the HUMMINGBIRD clinical program. *Journal of Affective Disorders*. 2023;320:353-359. doi:10.1016/j.jad.2022.09.143

Evain-Brion D. *Le placenta humain*. EMinter; 2010.

Foltz MD, Logsdon MC. Stigma towards mental illness: a concept analysis using postpartum depression as an exemplar. *Issues Ment Health Nurs*. 2008;29(1):21-36

Garafola S, Shiferaw E, Dev V. Safety of Brexanolone in Adults with Postpartum Depression: Postmarketing Surveillance Data. *Drugs - Real World Outcomes*. Published online June 6, 2023. doi:10.1007/s40801-023-00372-4

Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):673-695. doi:[10.1093/humupd/4.5.673](https://doi.org/10.1093/humupd/4.5.673)

Gerbasi ME, Meltzer-Brody S, Acaster S, et al. Brexanolone in Postpartum Depression: Post Hoc Analyses to Help Inform Clinical Decision-Making. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(3):385-392. doi:10.1089/jwh.2020.8483

Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2021;19(1):123. doi:10.1186/s43141-021-00224-0

Giangrande PH, Kimbrel EA, Edwards DP, McDonnell DP. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol Cell Biol*. 2000;20(9):3102-3115. doi:10.1128/MCB.20.9.3102-3115.2000

Giangrande PH, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. *Recent Prog Horm Res*. 1999;54:291-313; discussion 313-314.

Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev*. 1997;18(4):502-519. doi:10.1210/edrv.18.4.0308

Grattan DR, Ladyman SR. Chapter 2 - Neurophysiological and cognitive changes in pregnancy. In: Steegers EAP, Cipolla MJ, Miller EC, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 171. Neurology and Pregnancy. Elsevier; 2020:25-55. doi:[10.1016/B978-0-444-64239-4.00002-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64239-4.00002-3)

Guennoun R. Progesterone in the Brain: Hormone, Neurosteroid and Neuroprotectant. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5271. doi:10.3390/ijms21155271

Gunduz-Bruce H, Takahashi K, Huang MY. Development of neuroactive steroids for the treatment of postpartum depression. *Journal of Neuroendocrinology*. 2022;34(2):e13019. doi:[10.1111/jne.13019](https://doi.org/10.1111/jne.13019)

Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi:10.1136/bmj.d5928

Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in postpartum depression: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10093):480-489. doi:10.1016/S0140-6736(17)31264-3

Kanes SJ, Colquhoun H, Doherty J, et al. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol* 2017; 32: e2576.

Kanes, S. J.; Colquhoun, H.; Doherty, J.; Raines, S.; Hoffmann, E.; Rubinow, D. R.; Meltzer-Brody, S. Open-Label, Proof-of-Concept Study of Brexanolone in the Treatment of Severe Postpartum Depression. *Hum Psychopharmacol* 2017, 32 (2), e2576. <https://doi.org/10.1002/hup.2576>.

Kastner P, Krust A, Turcotte B, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J*. 1990;9(5):1603-1614. doi:10.1002/j.1460-2075.1990.tb08280.x

Kato M, Nakagome K, Baba T, et al. Efficacy and safety of zuranolone in Japanese adults with major depressive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 clinical trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. Published online May 30, 2023. doi:10.1111/pcn.13569

Keller A, Poisbeau P. Neurostéroïdes et douleur. *Douleur Et Analgesie - DOULEUR ANALG*. 2009;22:157-168. doi:10.1007/s11724-009-0137-4

Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3-63. doi:10.1080/13697130500148875

Larun, Fønhus, Håvelsrud, Brurberg, Reinart. Depresjonsscreening av gravide og barselkvinner. Folkehelseinstituttet. Published January 21, 2013. Accessed June 9, 2023. <https://www.fhi.no/publ/2013/depresjonsscreening-av-gravide-og-barselkvinner/>

Leppert PC. 1992 Cervical softening, effacement and dilatation in a complex biochemical cascade. *J Matern Fetal Med*. 1:213–223

Luca DL, Margiotta C, Staatz C, Garlow E, Christensen A, Zivin K. Financial toll of untreated perinatal mood and anxiety disorders among 2017 births in the United States. *Am J Public Health*. 2020;110(6):888-896.

Maguire J, Mody I. GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. *Neuron*. 2008;59(2):207-213. doi:[10.1016/j.neuron.2008.06.019](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.019)

Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*. 1986;232(4753):1004-1007. doi:[10.1126/science.2422758](https://doi.org/10.1126/science.2422758)

Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenbergr R, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*. 2018;392(10152):1058-1070. doi:10.1016/S0140-6736(18)31551-4

Merlino AA, Welsh TN, Tan H, et al. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1927-1933. doi:10.1210/jc.2007-0077

Murray L. The development of children of postnatally depressed mothers: Evidence from the Cambridge longitudinal study. *Psychoanal Psychother*. 2009;23(3):185-199.

Nadeem L, Shynlova O, Matysiak-Zablocki E, Mesiano S, Dong X, Lye S. Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nat Commun*. 2016;7:11565. doi:10.1038/ncomms11565

Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol*. 2018;9:1091. doi:[10.3389/fphys.2018.01091](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091)

Pařízek A, Hill M, Kancheva R, et al. Neuroactive Pregnanolone Isomers during Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):395-403. doi:[10.1210/jc.2004-0444](https://doi.org/10.1210/jc.2004-0444)

Parsons CE, Young KS, Rochat TJ, Kringelbach ML, Stein A. Postnatal depression and its effects on child development: a review of evidence from low- and middle-income countries. *Br Med Bull*. 2012;101:57-79

Patel B, Peters GA, Skomorovska-Prokvolit Y, et al. Control of Progesterone Receptor-A Transrepressive Activity in Myometrial Cells: Implications for the Control of Human Parturition. *Reprod Sci*. 2018;25(2):214-221. doi:10.1177/1933719117716775

Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J*. 1992;6(6):2311-2322.

Porcu P, Barron AM, Frye CA, et al. Neurosteroidogenesis Today: Novel Targets for Neuroactive Steroid Synthesis and Action and Their Relevance for Translational Research. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(2):12351. doi:[10.1111/jne.12351](https://doi.org/10.1111/jne.12351)

Sage Therapeutics. A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brexanolone in the Treatment of Adolescent Female Subjects With Postpartum Depression. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03665038); 2022. Accessed August 4, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03665038>

Sage Therapeutics. An Evaluation of Multimodal Neuroimaging Parameters in Women With Postpartum Depression Who Are Receiving ZULRESSO. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04273191); 2020. Accessed August 4, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04273191>

Sage Therapeutics. Assessment of Safe-Use Conditions for Administration of ZULRESSO in a Home Setting. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05059600); 2023. Accessed August 4, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05059600>

Sakai N, Tabb T, Garfield RE. Modulation of cell-to-cell coupling between myometrial cells of the human uterus during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(2):472-480. doi:10.1016/s0002-9378(11)91432-x

Sangsawang B, Deoisres W, Hengudomsu P, Sangsawang N. Effectiveness of psychosocial support provided by midwives and family on preventing postpartum depression among first-time adolescent mothers at 3-month follow-up: A randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing.* 2022;31(5-6):689-702. doi:[10.1111/jocn.15928](https://doi.org/10.1111/jocn.15928)

Shynlova O, Kwong R, Lye SJ. Mechanical stretch regulates hypertrophic phenotype of the myometrium during pregnancy. *Reproduction.* 2010;139(1):247-253. doi:10.1530/REP-09-0260

Sit DK, Wisner KL. The Identification of Postpartum Depression. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(3):456-468. doi:10.1097/GRF.0b013e3181b5a57c

Smith SS, Shen H, Gong QH, Zhou X. Neurosteroid regulation of GABA(A) receptors: Focus on the alpha4 and delta subunits. *Pharmacol Ther.* 2007;116(1):58-76. doi:[10.1016/j.pharmthera.2007.03.008](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.03.008)

Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. *Steroids.* 2003;68(10-13):879-890. doi:10.1016/j.steroids.2003.08.003

Sudhanthar S, Sheikh ZE, Thakur K. Postpartum depression screening: are we doing a competent job? *BMJ Open Qual.* 2019;8(4):e000616

Uzunov DP, Cooper TB, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine-elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(22):12599-12604.

Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Annales d'Endocrinologie.* 2016;77(2):105-113. doi:[10.1016/j.ando.2016.04.025](https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.025)

Vegeto E, Shahbaz MM, Wen DX, Goldman ME, O'Malley BW, McDonnell DP. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol.* 1993;7(10):1244-1255. doi:10.1210/mend.7.10.8264658

Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo Response in Studies of Major Depression Variable, Substantial, and Growing. *JAMA.* 2002;287(14):1840-1847. doi:10.1001/jama.287.14.1840

Wang M. Neurosteroids and GABA-A Receptor Function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011;2:44. doi:[10.3389/fendo.2011.00044](https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00044)

Wisner KL, Stika CS, Ciolino JD. The First Food and Drug Administration–Indicated Drug for Postpartum Depression—Brexanolone. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(10):1001-1002. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1546

Xie N, Liu L, Li Y, et al. Expression and Function of Myometrial PSF Suggest a Role in Progesterone Withdrawal and the Initiation of Labor. *Mol Endocrinol.* 2012;26(8):1370-1379. doi:10.1210/me.2012-1088

Zakar T, Hertelendy F. Progesterone withdrawal: key to parturition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2007;196(4):289-296. doi:[10.1016/j.ajog.2006.09.005](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.005)

## VII. Sitographie

A \$34,000 Drug for Postpartum Depression Brings Praise, Price Concerns | Psychiatry | Michigan Medicine. Psychiatry. Published April 10, 2019. Accessed July 30, 2023. <https://medicine.umich.edu/dept/psychiatry/news/archive/201904/34000-drug-postpartum-depression-brings-praise-price-concerns>

Azhar Y, Din AU. Brexanolone. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 5, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541054/>

Dépistage de la dépression pendant et après la grossesse | KCE. Published September 5, 2013. Accessed December 3, 2021. <https://kce.fgov.be/fr/publications/kce-has-read-for-you/depistage-de-la-depression-pendant-et-apres-la-grossesse>

Depression - antenatal and postnatal | Health topics A to Z | CKS | NICE. Accessed December 3, 2021. <https://cks.nice.org.uk/topics/depression-antenatal-postnatal/>

Double aveugle et protocole ouvert : résultats différents ? Minerva Website. Accessed July 30, 2023. <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/182>

Drug Approval Package: Zulresso. Accessed October 22, 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/211371Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211371Orig1s000TOC.cfm)

European Medicines Agency decision P/0357/2017 of 1 December 2017 on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for allopregnanolone (EMA-002051-PIP02-16).

Minerva. Minerva Website. Accessed December 4, 2023. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/821>

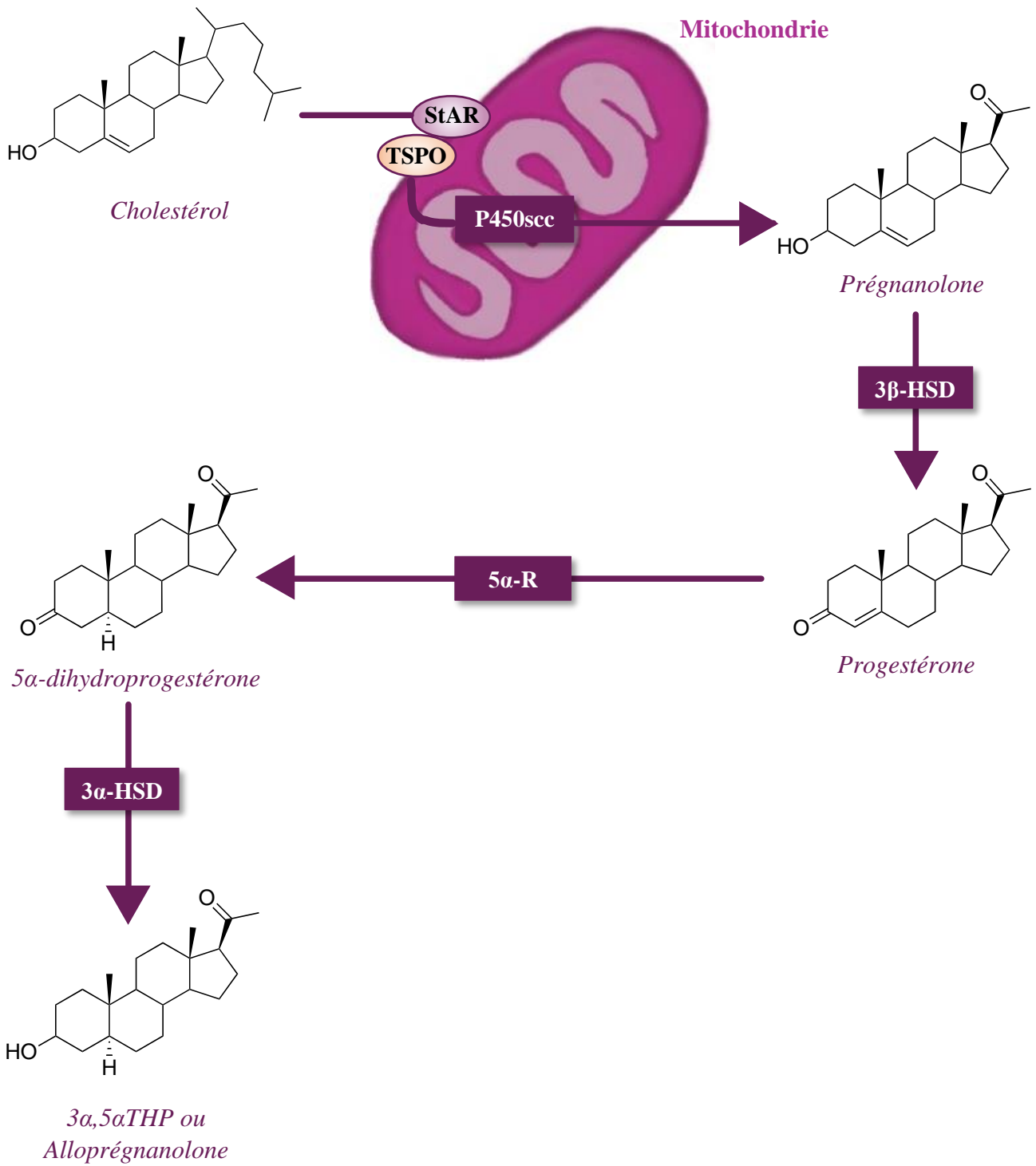
Perinatal Depression. National Institute of Mental Health (NIMH). Accessed June 9, 2023. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/perinatal-depression>

WHO recommendations on maternal and newborn care for a positive postnatal experience. Accessed December 3, 2021. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240045989>

Zulresso Prices, Coupons, Copay & Patient Assistance. Drugs.com. Accessed July 30, 2023. <https://www.drugs.com/price-guide/zulresso>

VIII. Annexes

a. Neurostéroïdogenèse de l'allopregnanolone



b. Expression des enzymes clés de la neurostéroïdogenèse de la 3 $\alpha$ 5 $\alpha$ THP dans le système nerveux des rongeurs (Keller et Poisbeau, 2009).

L'expression des enzymes survient dans les neurones et les cellules gliales. La mise en évidence du niveau d'expression des ARNm (1) et/ou des protéines (2) ainsi que l'activité enzymatique (3) est indiquée selon leur intensité par le signe +.

	P450scc	3 $\beta$ HSD	5 $\alpha$ R	3 $\alpha$ HSD
Cortex	++ (1 ; 2 ; 3)	+ (1)	+ (1 ; 2)	+ (2 ; 3)
Hippocampe	+ (2)	++ (1 ; 3)	+ (1 ; 2)	+ (2 ; 3)
Ganglion de la base	++ (2 ; 3)	++ (1 ; 2 ; 3)	+ (1)	+ (2 ; 3)
Amygdale	+ (1 ; 2)	++ (3)	+ (1 ; 2)	
Hypothalamus	+ (2)	+ (1 ; 2)	+ (2)	+ (3)
Thalamus	+ (2)	+ (1 ; 2)	+ (1 ; 2)	+ (2 ; 3)
Cervelet	+ (1 ; 2)	+ (1)	+ (1 ; 2)	+ (3)
Tronc cérébrale		++ (1)	+ (1)	+ (2 ; 3)
Moëlle épinière	+ (1 ; 2 ; 3)	+ (1 ; 2 ; 3)	+ (1 ; 2 ; 3)	+ (2 ; 3)
Nerfs périphériques	++ (1 ; 2 ; 3)	+ (1 ; 2 ; 3)	+ (1 ; 2 ; 3)	

## Neurologie et Stéroïdes

### c. Critères d'inclusion et d'exclusion des RCTs (Kanes et coll., 2017 ; Meltzer-Brody et coll., 2018).

Études	Critères d'inclusion		Critères d'exclusion	
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Être de sexe féminin ;</li> <li>- N'avoir pas d'anticorps détectable dirigé contre l'antigène de surface de l'hépatite B ou l'hépatite C ou le VIH ;</li> <li>- Avoir obtenu un score supérieur ou égal à 26 sur l'échelle d'Hamilton au moment du screening et au premier de l'essai avant la randomisation ;</li> <li>- Être disposé à arrêter l'allaitement avant le début de l'étude avec possibilité de reprendre au douzième jour après l'étude.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Donner son consentement des procédures réalisées ultérieurement, avoir entre 18 et 45 ans ;</li> <li>- Être en bonne santé après l'examen physique, l'examen ECG et l'examen clinique ;</li> <li>- Avoir adhéré aux critères de l'essai ;</li> <li>- Avoir un test de grossesse négatif au screening et la veille du début de l'essai ;</li> <li>- Avoir eu un épisode dépressif sévère entre le début du troisième trimestre et la fin de la quatrième semaine post-partum qui a été diagnostiqué comme le veut le DSM-IV ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Addiction aux benzodiazépines et/ou Z-drugs ;</li> <li>- Antécédents de crises cardiaques.</li> </ul>	
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avoir obtenu un score supérieur ou égal à 26 sur l'échelle d'Hamilton au moment du screening et au premier de l'essai avant la randomisation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avoir accouché dans les six mois au moment de la sélection ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse ;</li> <li>- Insuffisance hépatique ;</li> <li>- Anémie ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psychose active ;</li> <li>- Tentative de suicide précédée d'un épisode dépressif post-partum ;</li> <li>- Antécédents de crises épileptiques, de troubles bipolaires, de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs ;</li> <li>- Addictions à l'alcool ou aux drogues, dans les douze mois précédant le screening.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avoir obtenu un score entre 20 et 25 sur l'échelle d'Hamilton au moment du screening et au premier de l'essai avant la randomisation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivre un traitement anti-dépresseur stable, si initiation d'un nouveau traitement anti-dépresseur ou anxiolytique, le retarder jusqu'à la perfusion du médicament à l'étude et l'évaluation après septante-deux heures ;</li> <li>- Arrêter la tétée, et si ce n'était pas le cas, s'assurer que l'enfant ait été complètement sevré avant le début de l'étude.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergie connue à la 3<math>\alpha</math>,5<math>\alpha</math>THP ou à la P4 ;</li> <li>- Participer à une étude clinique trente jours auparavant ;</li> <li>- Participer à une autre étude sur la perfusion de BRX ;</li> <li>- Avoir subi une thérapie électroconvulsive deux semaines précédant la sélection, ou si elles devaient commencer une thérapie sept jours après la perfusion.</li> </ul>	





## Résumé

La dépression postpartum est un trouble mental reconnu d'origine multiple. La prévalence de cette maladie varie entre 5% et 13% en Europe et coûterait plus de dix milliards d'euros à la société. D'un point de vue physiologique, ce trouble serait causé par un sevrage progestatif dysfonctionnel. Des métabolites de la progestérone, dont l'alloprégnanolone, sont appelés neurostéroïdes et sont des modulateurs allostériques positifs de la voie GABAergique. À l'accouchement, le placenta qui est la source principale des hormones sexuelles est expulsé. Un dysfonctionnement GABAergique peut en résulter, provoquant ainsi des symptômes dépressifs. L'objectif du présent mémoire est de confirmer si l'efficacité de la Brexanolone, dérivé synthétique de l'alloprégnanolone, a été démontrée et d'analyser les résultats primaires et secondaires des études qui ont amené à la libération de ce médicament. À l'issue de l'analyse, il a été conclu que la Brexanolone est efficace dans le traitement de la DPP. La critique majeure émise aux sujets des articles est les multiples risques de biais et par conséquent, de nombreux biais sont à déplorer dans ce document. Outre les différentes formes de dépression, les neurostéroïdes sont une nouvelle thérapie en psychiatrie qui donne déjà des résultats très prometteurs pour l'épilepsie, le syndrome parkinsonien et l'Alzheimer.

## Abstract

Postpartum depression is a known mental disorder with multiple causes. Its prevalence varies between 5% and 13% in Europe. It is estimated to cost society over ten billion euros. From a physiological standpoint, the disorder is thought to be caused by dysfunctional progesterone withdrawal. Metabolites of progesterone are called neurosteroids and are positive allosteric modulators of the GABAergic pathway. The principal one is called alloprenanolone and its synthetic derivative is called brexanolone. The placenta is the main source of sex hormones and it is expelled during childbirth. GABAergic dysfunction may result, leading to depressive symptoms. The aim of this thesis is to confirm whether brexanolone has been shown to be effective and to analyze the primary and secondary results of the studies that led to the release of this drug. At the end of the analysis, it was concluded that brexanolone is effective in the treatment of PPD. The major criticism expressed about the documents is the multiple risks of bias. As a result, many biases are to be deplored in the thesis. In addition to the various forms of depression, neurosteroids are a new therapeutic approach in psychiatry which is already showing very promising results in epilepsy, Parkinson's syndrome and Alzheimer's disease.