



HAL
open science

Approche GABAergique de la dépression du post-partum : une revue critique translationnelle

J. Verbe, C. Dubertret, Wissam El-Hage, Frédérique Bonnet-Brilhault, P. Duriez

► To cite this version:

J. Verbe, C. Dubertret, Wissam El-Hage, Frédérique Bonnet-Brilhault, P. Duriez. Approche GABAergique de la dépression du post-partum : une revue critique translationnelle. *L'Encéphale*, 2020, 46, pp.123 - 134. 10.1016/j.encep.2019.09.007 . hal-03490172

HAL Id: hal-03490172

<https://hal.science/hal-03490172>

Submitted on 3 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Approche GABAergique de la dépression du post-partum : une revue critique translationnelle

GABAergic approach of postpartum depression: a translational review of literature

Titre court : Approche GABAergique de la dépression du post partum

**Julia Verbe¹, Caroline Dubertret^{2,3}, Wissam El-Hage¹,
Frédérique Bonnet-Brilhaut⁴, Philibert Duriez^{3,5}**

¹ CHRU de Tours, Pôle de Psychiatrie Addictologie, Clinique Psychiatrique Universitaire, Tours, France.

² Hôpital Louis-Mourier, APHP, Paris, France

³ Institut de Psychiatrie et de Neurosciences de Paris, INSERM 1266, Paris, France.

⁴ CHRU de Tours, Pôle de Pédopsychiatrie, Centre Universitaire de Pédopsychiatrie, Tours, France.

⁵ Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France.

*Auteur correspondant : Philibert Duriez

1 rue Cabanis 75014 PARIS

Mail : p.duriez@ghu-paris.fr

RÉSUMÉ

Introduction : 10 à 15 % des parturientes développent une dépression du post-partum (DPP). Une physiopathologie propre la distinguerait des autres formes de dépression. La prise en charge médicamenteuse repose sur des traitements non spécifiques. La fluctuation des taux de neurostéroïdes durant la grossesse et après l'accouchement, et leur action sur le récepteur GABA-A sont des mécanismes étudiés. **Objectif :** décrire l'émergence et évaluer la pertinence de la cible GABAergique dans la dépression du post-partum. **Méthode :** revue systématique de la littérature clinique et pré-clinique à partir de la base de données MEDLINE et des termes : « postpartum depression », « GABA », « ganaxolone », « brexanolone », « allopregnanolone », avant septembre 2019. **Résultats :** les modèles animaux montrent une fluctuation du fonctionnement GABAergique durant la gestation et après la mise bas et une corrélation entre l'allopregnanolone (AP) et la plasticité des GABA-A-r. Les modèles KO pour la sous-unité δ -GABA-A-r présentent des symptômes de dépression et d'anxiété en post-partum. Les études cliniques confirment la cinétique des taux de neurostéroïdes et la modification GABAergique durant la grossesse et après l'accouchement. Les femmes avec antécédent de DPP ont une sensibilité supérieure à la diminution brutale des neurostéroïdes. Plusieurs essais contrôlés randomisés font la preuve d'une efficacité des injections de brexanolone, forme injectable d'allopregnanolone, avec une réponse rapide et prolongée. **Conclusion :** la DPP semble associée à une dysrégulation de l'expression des GABA-A-r durant la grossesse et des difficultés à rétablir leur fonctionnement en post-partum. L'approche gabaergique constitue une cible thérapeutique prometteuse.

Mots-clefs : dépression du post-partum, neurostéroïdes, brexanolone, allopregnanolone, GABA.

ABSTRACT

Introduction: prevalence of postpartum depression (PPD) ranges from 10 to 15 % of parturients. The impact of the PPD is major on the maternal bond and the health of both mother and child. Its physiopathological mechanisms appear to differ from other types of depression. Today, pharmacotherapy is based on nonspecific treatment, and recent therapeutic advances in this field require a comprehensive approach of the implication of the GABAergic system in the development of PPD. Neurosteroid levels during pregnancy and after parturition and the GABA-A-r modulation are thought to be involved in PPD. **Objective:** to evaluate if the GABAergic approach is relevant in postpartum depression management. **Methods:** we conducted a systematic review of literature based on the MEDLINE database with the following Medical Subject Headings (MeSH): «postpartum depression», «GABA», «ganaxolone», «brexanolone», «allopregnanolone», prior to September 2019. We selected articles in English: preclinical and clinical studies, literature review, observational and therapeutic studies. **Results:** preclinical models (mouse and rat) show changes in GABAergic inhibition in the peripartum period and correlation between allopregnanolone and GABA-A-r plasticity. This plasticity in the peripartum period maintains levels of inhibition adapted despite increased neurosteroid levels. KO models for the GABA-A-r δ subunit develop depression and anxiety symptoms in the postpartum period, and a change in the expression of the gene coding for the GABA-R alpha-4 subunit was found. Artificial inhibition of progesterone metabolism during post-partum increased depression symptoms. GABAergic fluctuation seems to be interrelated with other systems such as those of oxytocins. A synthetic neurosteroid (SGE-516) was tested on mouse models of PPD, KO for δ -GABA-A-r or KCC2, and showed decreased depressive symptoms and better mothering. Clinical studies confirm neurosteroid fluctuation and changes in the gabaergic system during the peripartum period. Allopregnanolone is the neurosteroid the most studied in PPD, and it is elevated in the brain during the pregnancy. Studies disagree on the presence of significant differences in allopregnanolone plasma levels during pregnancy or postpartum between women with PPD or not. Women with a history of PPD have greater susceptibility to neurosteroid withdrawal. Imagery and genetical data also show a link between allopregnanolone and PPD. The GABA-A-r may not recover in time following a reduced number during pregnancy, and this mismatch between neurosteroid levels and their receptor may trigger PPD.

Several randomized controlled trials investigated brexanolone administered IV, a synthetic formulation of allopregnanolone, and demonstrated a rapid and well tolerated reduction in depressive symptoms. In March 2019 brexanolone obtained FDA approval in PPD indication under the name Zulresso. However, there are differences in the time of beginning of PPD, which could constitute different subgroups of this disease, and which physiopathology could respond to different mechanisms. Prenatal depression does not respond to a GABAergic approach, but women without any risk factor or previous mood disorder developing PPD in the weeks following childbirth could be particularly responsive to this kind of treatment. **Conclusion:** disability to modulate GABA-A-r expression during pregnancy and restore its previous state after parturition appears to trigger PPD. The GABAergic system is a promising pharmacotherapy target. From preclinical to clinical studies for about twenty years the GABAergic system has been incriminated and targeted in this challenging mental disease.

Keywords : postpartum depression, neurosteroid, brexanolone, allopregnanolone, GABA

Introduction

La dépression du post-partum (DPP) est une pathologie fréquente touchant 10 à 15 % des parturientes (1). Le DSM-5 précise qu'un épisode thymique peut débuter soit pendant la grossesse, soit pendant les 4 semaines suivant l'accouchement, d'où le terme de péri-partum utilisé dans cette classification. En pratique, la terminologie dépression du post-partum recouvre par extension les dépressions du péri-partum. Il s'agit d'une forme distincte de dépression du fait de sa présentation sémiologique singulière et d'hypothèses physiopathologique spécifiques à la période du péri-partum (2). Les femmes pour lesquelles le premier épisode dépressif caractérisé (EDC) survient en période périnatale présentent un risque de récurrence majoré lors et au décours d'une grossesse suivante plus qu'à une autre période de leur vie (3). On note également une corrélation entre syndrome prémenstruel, dysphorie prémenstruelle et survenue d'une DPP renforçant l'idée d'une physiopathologie particulière (4).

Les répercussions de la DPP sont majeures sur le développement de la relation mère-bébé, sur la santé maternelle et celle de l'enfant (5). Si le taux de suicides dus à une DPP reste faible, de l'ordre de 3 décès par suicide pour 100 000 parturientes (6,7), l'indisponibilité maternelle induite par la dépression affecte la dyade mère-enfant et le suicide reste à ce jour la première cause de mortalité périnatale en France. Une plus grande fréquence de troubles de l'attachement et une diminution des performances cognitives sont démontrées chez les enfants issus de mères ayant vécu une DPP (8,9). La DPP apparaît ainsi comme un problème majeur de santé publique nécessitant une prise en charge précoce et spécifique (10).

À ce jour, en France, l'approche médicamenteuse de la DPP repose sur des traitements non spécifiques de ce type de dépression, de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), aux délais d'action longs et à l'efficacité non suffisamment démontrée à ce jour (11,12).

La fluctuation des taux de neurostéroïdes, dérivés de la progestérone, durant la grossesse et après l'accouchement fait partie des mécanismes étudiés dans la DPP. Les neurostéroïdes agissent sur l'excitabilité neuronale via leur liaison avec des canaux ioniques ou d'autres récepteurs membranaires.

L'un de ces canaux ioniques est le récepteur GABA-A, présent dans le système nerveux central (SNC), dont le ligand est le GABA (acide γ -aminobutyrique).

Les neurostéroïdes, dont fait partie l'allopregnanolone (AP), peuvent être synthétisés de novo au sein du SNC à partir de cholestérol, ou issus de la progestérone au niveau central ou périphérique par l'action des enzymes 5 (reductase et 3 (hydroxysteroid-dehydrogenase (13,14). La progestérone et l'allopregnanolone (AP) sont lipophiles, et passent la barrière hémato-encéphalique. Les neurostéroïdes ont un rôle de neuroprotection, de synaptogénèse et d'induction de la croissance axonale et dendritique (14).

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur présent dans le SNC, impliqué dans l'anxiété (15,16). Le GABA agit sur au moins 3 récepteurs transmembranaires distincts, le récepteur ionotropique GABA-A qui est constitué de 5 sous-unités (combinées parmi 19 sous-unités possibles), le récepteur métabotrope GABA-B, et le récepteur ionotropique GABA-C. L'activité du récepteur GABA-A est plus particulièrement impliquée dans la genèse de l'anxiété (15,16). La densité en récepteurs GABA-A et l'expression de ses sous-unités sont particulièrement importantes dans les régions cérébrales impliquées dans l'anxiété : l'amygdale et l'hippocampe (17–19).

Des recherches fondamentales et cliniques se sont intéressées au fonctionnement gabaergique durant la gestation/grossesse et le post-partum.

L'objectif principal de cette revue est de décrire dans une perspective translationnelle l'émergence de l'hypothèse gabaergique de la DPP, ayant abouti au premier traitement médicamenteux spécifique de la DPP en 2019, à ce jour commercialisé aux USA.

Méthodes

Il s'agit d'une revue de la littérature systématique à partir de la base de données MEDLINE et utilisant les termes MeSH suivants : « postpartum depression », « GABA », « ganaxolone », « brexanolone », « allopregnanolone », avant août 2019. Cette revue a été limitée aux articles disponibles en anglais ; des articles complémentaires ont été identifiés à la lecture de la bibliographie de précédents travaux.

Ont été incluses des études fondamentales et cliniques, revues de la littérature, essais contrôlés randomisés, études observationnelles et études pharmacologiques concernant l'approche gabaergique de la DPP.

Les critères d'exclusion étaient les articles ne concernant pas la période de la gestation/grossesse ou du post-partum, et/ou le système gabaergique.

Résultats

Cette revue de la littérature regroupe 18 articles de recherche pré-clinique publiés de 1996 à 2018, dont 3 revues de la littérature, et 33 articles de recherche clinique publiés de 1995 à 2019, dont 12 revues de la littérature (Figure 1).

[Apport des modèles animaux \(Tableau 1\)](#)

L'ensemble des études pré-cliniques portait sur des modèles animaux rongeurs. L'évaluation de la symptomatologie anxieuse et dépressive différait d'une étude à l'autre selon les tests choisis : *open field test* (OFT), *elevated plus maze* (EPM) ou labyrinthe en croix, *sucrose preference test* (SPT) ou test de préférence au sucré, *tail suspension test* (TST) ou test de suspension par la queue, *forced swim test* (FST) ou test de la nage forcée, *residence intruder test* (RIT) ou test résident-intrus, *learn helplessness* (LH) ou résignation apprise. La grossesse pouvait être réelle ou simulée hormonalement (GSH) par administration d'œstradiol et de progestérone chez des souris ovariectomisées. Chez ces souris, un arrêt brutal des œstrogènes mime une mise bas et le post-partum.

Modifications physiologiques du système gabaergique durant la gestation et après la mise bas

La modulation positive des récepteurs GABA-A par les neurostéroïdes est bien documentée à ce jour dans la littérature scientifique ; en concentration suffisante, ils peuvent activer directement le récepteur et ce même en l'absence de GABA (20–23).

Alors que la cinétique plasmatique des stéroïdes et neurostéroïdes durant la gestation est similaire (augmentation parallèle des concentrations), les taux cérébraux de progestérone et d'allopregnanolone évoluent de façon divergente, en pics différés (24).

Chez les femelles en post-partum, les concentrations en GABA et en glutamate (son antagoniste) et en glutamine (leur précurseur commun) sont élevées ainsi que la transcription des gènes codant pour ces neurotransmetteurs. Les taux de glutamate et de GABA sont augmentés et leur ratio bien équilibré dans le septum latéral des souris après la mise bas (25). Les souris avec gestation (GSH) puis post-partum (PPSH) simulés hormonalement présentent plus de signes d'anxiété aux tests comportementaux par rapport aux souris non exposées à la GSH. Les potentiels excitateurs post-synaptiques de l'amygdale sont diminués chez les souris en GSH et augmentés chez les souris en PPSH. Les taux de récepteurs aux œstrogènes de l'amygdale des souris en PPSH sont inférieurs aux contrôles. La chute en œstrogènes après la mise bas perturbe l'activité inhibitrice du GABA dans le complexe amygdalien basolatéral, via une diminution de l'expression du récepteur aux œstrogènes GPR30 qui altère la plasticité synaptique et cause des comportements pseudo-anxieux (26).

La dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou axe HPA) durant le post-partum est à l'origine de comportements dépressifs et de comportements maternels anormaux. Les neurones à CRH du

noyau hypothalamique paraventriculaire ont un rôle spécifique dans l'induction de comportements anormaux en post-partum. Le transporteur neuronal de chlore/potassium KCC2 est essentiel pour une signalisation GABAergique fonctionnelle et joue un rôle dans l'inhibition physiologique de l'axe HPA en péri-partum (27).

Ces fluctuations en œstrogènes et en GABA ont un impact sur leur récepteur commun : le GABA-A-r. Il existe une augmentation significative de l'affinité des récepteurs cérébraux GABA-A pour le GABA chez les rates en fin de gestation, en comparaison aux rates non gestantes, avec une augmentation consécutive à la mise bas, malgré le fait que les rates en post-partum présentent une diminution de la densité en récepteurs. Les modifications en péri-partum de l'expression des sous-unités du récepteur GABA-A visent à maintenir des niveaux d'inhibition adaptés à des taux de neurostéroïdes augmentés. La plasticité des récepteurs GABA-A est fonctionnellement liée aux fluctuations des concentrations cérébrales en allopregnanolone (24). Les neurostéroïdes, agonistes des récepteurs GABA-A, renforcent l'inhibition GABAergique. Des taux élevés de neurostéroïdes lors de la grossesse pourraient bouleverser la signalisation GABAergique. Les taux plasmatiques et cérébraux de progestérone peuvent augmenter de 200 fois durant la gestation, ce qui est accompagné d'une augmentation des métabolites comme l'allopregnanolone. Ces concentrations en neurostéroïdes durant la grossesse sont suffisantes pour provoquer une sédation chez les femelles non gestantes. Ainsi, la plasticité des récepteurs GABA-A durant la gestation est essentielle pour compenser ces taux inhabituels en neurostéroïdes pour l'organisme (28,29).

Plus précisément, l'expression de certaines sous-unités des récepteurs GABA-A est modifiée au cours du cycle œstral, de la puberté, ainsi que durant la grossesse et la période du post-partum. La sous-unité delta est retrouvée dans le cortex, l'hypothalamus, le cervelet, le gyrus denté, le striatum et le thalamus (22). La sous-unité δ des récepteurs GABA-A est moins exprimée dans le cerveau durant la gestation et les taux initiaux sont rétablis dès 48 heures après la mise bas (30). Des taux altérés de neurostéroïdes comme retrouvés durant la gestation peuvent provoquer des modifications de l'activité électrique neuronale à travers des effets sur le système GABAergique, soulignant l'importance de la plasticité homéostatique des récepteurs δ -GABA-A pour maintenir un fonctionnement constant malgré des changements hormonaux massifs, afin que le niveau d'inhibition de l'excitabilité neuronale reste optimal (31).

Lien entre symptômes dépressifs du post-partum et système GABAergique

Ces modifications physiologiques des taux hormonaux et de neurotransmetteurs pendant la gestation permettent l'adaptation de l'organisme à un état qui bouleverse son fonctionnement habituel.

Une incapacité à réguler la sous unité δ est associée à des comportements dépressifs limités à la période du post-partum (22). Des modèles murins déficients en sous-unité δ des récepteurs GABA-A (gabrd -/-) ont

permis d'explorer les comportements maternels en post-partum. Les souris gabrd -/- présentent des symptômes de dépression et d'anxiété durant la période du post-partum ; elles montrent également un maternage anormal, avec une diminution de la survie des souriceaux (par cannibalisme ou négligence), cohérent avec les données actuelles sur le rôle de la sous-unité δ dans la plasticité des GABA-A-R (30).

Cette hypothèse est soutenue par les résultats d'études s'intéressant aux comportements dépressifs des rates en fonction de l'induction ou de l'inhibition du métabolisme de la progestérone. Les rates en gestation possèdent des taux plasmatiques et hippocampiques de 3 (5 α THP (tetrahydroprogestérone, métabolite 5 (-réduit de la progestérone) supérieurs et moins de comportements dépressifs au test de la nage forcée que les rates en post-partum. Beckley et Finn retrouvent, après induction d'une décroissance en progestérone ou traitement par un inhibiteur de la 5- α reductase, le finastérine, des taux diminués d'allopregnanolone et la survenue de symptômes dépressifs (32). Un stress prénatal est associé à des taux hippocampiques diminués de 3 (5 α THP (mais pas sanguins). Le métabolisme de la progestérone en 3 (5 α THP au niveau de l'hippocampe peut jouer un rôle dans la modulation des comportements dépressifs chez les rats (33).

La grossesse, puis le post-partum simulé hormonalement, c'est-à-dire la décroissance hormonale rapide, a un impact sur le comportement des femelles : majoration des comportements de désespoir au test de résignation apprise, augmentation de l'anxiété au test de la nage forcée et du labyrinthe en croix, et de l'agressivité au test résident-intrus. Les gènes identifiés dans la genèse de ces comportements sont ceux codant pour CAMKII, SERT, MEF2A, BDNF, GABA-ARA4, SMAD4 et AQP4. Ces données ont permis l'identification d'un phénotype comportemental cohérent avec les symptômes de DPP et des modifications de l'expression de gènes dont celui codant pour l'unité alpha 4 du récepteur au GABA (34,35) qui pourraient contribuer à la DPP chez l'humain (36).

Par ailleurs, l'administration périphérique de bicuculline, un antagoniste des récepteurs GABA, augmente significativement les comportements anxieux chez les rates en post-partum en comparaison aux rates non exposées à la gestation et à la mise bas, en dehors de tout impact sur les fonctions locomotrices (37). L'administration périphérique d'antagonistes du récepteur à la progestérone (mifepristone, CDB-4124) induit également chez la souris un état dépressif, de manière proportionnelle à la dose, avec augmentation de l'immobilité au test de la nage forcée, sans altération des fonctions locomotrices (38).

Action thérapeutique des neurostéroïdes

Les résultats des dosages hormonaux et de l'étude des gènes impliqués dans le système gabaergique couplés aux tests comportementaux ont justifié la recherche de modifications ou de réversion des phénotypes comportementaux par les neurostéroïdes.

Les taux de TSPO (translocator protein impliquée dans la synthèse des neurostéroïdes) diminuent significativement dans l'amygdale des modèles murins de DPP. Après 2 semaines de traitement par un ligand de la TSPO, le ZBD-2, on constate une atténuation des comportements dépressifs et une amélioration des taux de TSPO chez ces souris, en comparaison à un traitement par fluoxétine. Le ZBD-2 intervient dans la régulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénergique (HPA), améliore la sécrétion de sérotonine et de BDNF et maintient l'expression des protéines synaptiques à des taux normaux, ce qui permet de maintenir un taux adapté de neurostéroïdes. Le ZBD-2 a un effet thérapeutique sur les modèles murins de DPP et pourrait constituer une nouvelle cible de traitement de la DPP (39).

D'autres modèles murins de DPP, n'exprimant pas le récepteur δ -GABA-A-r ou le transporteur KCC2, présentent une amélioration des symptômes dépressifs et du maternage après traitement par un neurostéroïde de synthèse (SGE-516) (40).

Une étude pharmacologique *in vitro* a permis de constater que l'allopregnanolone potentialise spécifiquement la réponse inhibitrice des neurones 5-HT aux agonistes des récepteurs GABA-A. En effet, l'application *in vitro* d'AP accroît la réponse inhibitrice des neurones sérotoninergiques 5HT aux agonistes des récepteurs GABA-A mais n'a d'effet ni sur la réponse inhibitrice du 5HT ni sur le basal firing rate. L'application de progestérone n'a d'effet ni sur la réponse GABA-A ni la réponse des neurones 5HT (41).

[Études cliniques \(Tableau 2\)](#)

Les études cliniques étaient en majeure partie des études observationnelles analytiques prospectives, ainsi que 5 essais contrôlés randomisés testant l'efficacité et la tolérance de la brexanolone (allopregnanolone de synthèse) dans la DPP et 1 méta-analyse.

Modifications physiologiques durant la grossesse et en post-partum

Plusieurs systèmes neurochimiques sont connus pour impacter l'anxiété et les symptômes dépressifs. Parmi eux, l'ocytocine, la prolactine, la progestérone, les œstrogènes et le cortisol (42) augmentent durant la grossesse, et chutent après l'accouchement. Les neurostéroïdes présentent des modifications importantes durant la grossesse et après l'accouchement (43–45). Les métabolites de la progestérone comme l'allopregnanolone (sauf 5b-DHP et pregnenolone) augmentent également de 10 à 36 semaines de grossesse, avec une décroissance significative à 6 semaines du post-partum (46). Par ailleurs, les taux de GABA dans le liquide cérébro-spinal des femmes enceintes diminuent significativement alors que ceux de prolactine augmentent (42). Les agonistes des GABA-A-r provoquent une diminution des taux centraux en GABA ; ainsi les taux élevés d'allopregnanolone durant la grossesse sont à l'origine d'un rétrocontrôle négatif sur la synthèse du GABA (45).

Epperson et al. retrouvent des taux corticaux de GABA et plasmatiques d'allopregnanolone diminués dans les groupes « post-partum », indépendamment du diagnostic de DPP, en comparaison au groupe « phase

folliculaire ». Il n'y a pas de corrélation entre les concentrations corticales de GABA et les taux plasmatiques d'œstradiol, progestérone, allopregnanolone et pregnenolone. Il existe des modifications de la balance excitation/inhibition au niveau du cortex après l'accouchement. Les femmes développant une DPP pourraient présenter des difficultés à s'adapter à ces modifications (47), les taux de GABA n'augmentant pas suffisamment en post-partum en réponse à la diminution brutale des hormones stéroïdes. (Figure 2)

Lien entre symptômes dépressifs et système GABAergique

Suite à la mise en évidence de relations entre les variations des différentes hormones et neurotransmetteurs et des phénotypes comportementaux anxieux et dépressifs dans les modèles rongeurs, des études se sont intéressées à ces liens chez l'humain.

Les femmes avec antécédent de DPP auraient une sensibilité différente aux effets des stéroïdes gonadiques sur l'humeur (43). En induisant hormonalement une grossesse simulée chez des femmes avec et sans antécédents de DPP, Bloch et al. montraient que les symptômes dépressifs augmentaient significativement après décroissance hormonale dans le groupe « antécédent de DPP » en comparaison au groupe contrôle (48).

L'allopregnanolone est le neurostéroïde le plus étudié dans la dépression du post-partum ; les données sur les autres métabolites de la progestérone sont peu nombreuses (49).

Les études divergent sur la présence d'une différence significative des taux d'allopregnanolone plasmatique durant la grossesse ou en post-partum entre femmes présentant une DPP ou non (44,49). Deligiannidis et al. (2013) et Hellgren et al. (2017) ne retrouvent pas de différence significative en concentration d'allopregnanolone entre les groupes (50,51), tandis que Hellgren et al. (2014) retrouvent des taux significativement plus bas d'allopregnanolone chez les femmes ayant des scores élevés de dépression en post-partum. Cette équipe retrouve une corrélation négative significative entre les symptômes auto évalués de dépression et les taux d'allopregnanolone ; sans corrélation entre les symptômes dépressifs en post-partum et les taux d'allopregnanolone durant la grossesse. Des taux plasmatiques élevés d'allopregnanolone durant la grossesse pourraient protéger de la survenue de symptômes dépressifs (52). Osborne (2017) ne retrouve pas d'association entre les taux de progestérone et la DPP, ni entre les taux d'allopregnanolone au troisième trimestre de la grossesse et la DPP. Uniquement des taux bas d'allopregnanolone au deuxième trimestre de la grossesse seraient associés à un risque supérieur de développer une DPP (53).

Deligiannidis et al. (2016) retrouvent des taux moyens de progestérone et pregnanone en péripartum supérieurs chez les femmes à risque de DPP (c'est-à-dire avec antécédents personnels de dépression, dépression légère actuelle ou signes d'anxiété) en comparaison aux contrôles, avec une association

positive de la progestérone avec le score à l'échelle de dépression de Hamilton. Les concentrations de GABA en péri-partum sont inférieures chez les femmes à risque de DPP, avec une association négative avec les scores à l'échelle de dépression de Hamilton ; il n'y a pas de corrélation entre concentrations en GABA et en neurostéroïdes. La modification des taux de neurostéroïdes et de GABA chez les femmes à risque de DPP est en faveur de leur rôle majeur dans la physiopathologie de la dépression et de l'anxiété en post-partum (54).

Crowley et al. (2016) retrouvent des taux inférieurs de cortisol, hormone corticotrope (ACTH), progestérone et allopregnanolone+pregnanolone associés à une augmentation des réponses anxieuses au stress et une mauvaise qualité de sommeil pendant la grossesse. Les taux de neurostéroïdes gabaergiques et d'hormones de l'axe HPA pourraient jouer un rôle dans les processus à l'origine des symptômes thymiques et anxieux périnataux. Cette relation est retrouvée dès le second trimestre de la grossesse (55).

Burke et al. isolent la DPP de survenue tardive, c'est-à-dire après le sevrage de l'allaitement et la reprise d'un cycle menstruel, qu'ils mettent en lien avec les fluctuations centrales en allopregnanolone et la dysrégulation GABAergique (56).

Nappi et al. se sont intéressés au lien entre l'allopregnanolone et le blues du post-partum ; ils retrouvent des taux inférieurs d'allopregnanolone chez les patientes développant un blues du post-partum, avec une corrélation négative entre ces taux et le score à l'échelle de dépression de Hamilton (57).

L'étude des variations hormonales et des neurotransmetteurs soutient la théorie d'un rôle clef des neurostéroïdes dans la genèse de la DPP ; les données en imagerie et en génétique convergent également vers l'allopregnanolone.

Dans l'étude de Deligiannidis et al. (2013), les femmes avec DPP présentaient une atténuation significative de la connectivité en IRM fonctionnelle au niveau des cortex cingulaire antérieur et préfrontal dorsolatéral, de l'amygdale et de l'hippocampe, ainsi qu'entre les régions cortico-corticales et cortico-limbiques, en comparaison aux contrôles (51). Il existe une relation entre l'allopregnanolone et la connectivité fonctionnelle dans la DPP ; les concentrations plasmatiques en allopregnanolone sont positivement corrélées à la connectivité intra cortex préfrontal dorsomédial, mais ne sont pas corrélées aux concentrations corticales de GABA et créatinine en post-partum. Les concentrations corticales de GABA et créatinine sont corrélées positivement avec la connectivité fonctionnelle à l'état de base au niveau du cortex dorsomédial préfrontal (58).

Suite aux travaux de Bloch et al. (48) démontrant que les femmes avec un antécédent de DPP sont plus sensibles à la décroissance hormonale, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'approche génétique et à l'implication de modifications épigénétiques dans l'étude des troubles thymiques du post-partum.

Le statut de méthylation de l'ADN au niveau de certaines régions des gènes *TTC9B* et *HP1BP3* en anténatal précoce est associé à des modifications en œstradiol et allopregnanolone durant la grossesse, et permet une prédiction de DPP avec une aire sous la courbe significative de 81 % (59). Ces gènes avaient été préalablement identifiés comme pouvant être impliqués dans la modulation de la plasticité synaptique (60). La DPP semble sous-tendue par des modifications épigénétiques induites par les hormones de la grossesse.

Par ailleurs, les auteurs ne retrouvent pas d'association entre le taux d'allopregnanolone et les génotypes des voies de synthèse de l'allopregnanolone. Les femmes homozygotes pour un allèle (rs19377863) du gène *AKR1C2* avaient des taux plus bas d'allopregnanolone et des scores de dépression inférieurs à 17 semaines d'aménorrhée mais augmentés entre 17 et 32 semaines d'aménorrhée. Ces résultats ne soutiennent pas l'hypothèse du rôle de l'allopregnanolone au deuxième trimestre comme un facteur de stabilité de l'humeur mais suggèrent que cet allèle pourrait jouer un rôle dans la susceptibilité aux fluctuations thymiques par un effet sur la synthèse d'allopregnanolone dans le SNC (50).

Action thérapeutique de l'allopregnanolone

Les résultats des études pré-cliniques et cliniques concernant les données de dosages hormonaux, génétiques ou d'imagerie ont justifié la réalisation d'essais thérapeutiques de l'allopregnanolone pour une prise en charge spécifique de la dépression du post-partum.

Du fait de la biodisponibilité orale faible de l'allopregnanolone endogène, l'allopregnanolone a été étudiée sous la forme d'injections intraveineuses.

Une étude de faisabilité effectuée en ouvert sur un petit nombre de patientes atteintes de DPP (n=4) s'intéressait à une injection unique de brexanolone sur 60 heures. L'étude retrouve des effets secondaires rapportés par toutes les patientes, d'intensité légère à modérée, et une absence d'effets secondaires sévères. Il y a diminution des scores de dépression et d'anxiété dès l'initiation de la perfusion, puis jusqu'à la fin de la perfusion et persistante à 24 heures (61).

En ont suivi 3 essais contrôlés randomisés étudiant l'efficacité thérapeutique de l'allopregnanolone (ou brexanolone sous forme injectable) dans la DPP modérée à sévère.

Une étude de phase 2, multicentrique et en double aveugle, retrouve une diminution significative du score HAMD dans le groupe brexanolone. Les effets secondaires liés au traitement sont légers à modérés (62).

Deux études de phase 3, multicentriques et en double aveugle, sont présentées par Meltzer-Brody et al. (2018). Dans la première de ces études, 138 femmes atteintes de DPP ont reçu une perfusion de brexanolone à la dose de 90 µg/kg/h ou 60 µg/kg/h ou un placebo. La différence moyenne de score HAM-D entre groupe placebo et les deux groupes traitement était statistiquement significative. Le score total

HAM-D était significativement diminué dans le groupe BRX60 vs placebo dès 24 heures Dans la seconde étude, 108 femmes atteintes de DPP recevaient une perfusion de 90 µg/kg/h de brexanolone ou un placebo. Le score total HAM-D était significativement diminué dans le groupe BRX90 vs placebo dès 48 heures et jusqu'au 7^e jour. Ces 2 études retrouvent une bonne tolérance de la brexanolone, une efficacité thérapeutique avec un délai d'action rapide inférieur à 60 heures et un effet durable retrouvé jusqu'à 30 jours après la perfusion. Les effets secondaires liés au traitement sont légers, et consistent en des céphalées, des sensations vertigineuses ou une somnolence (63).

En mars 2019, la brexanolone a obtenu l'accord de la *US Food and Drug Administration* dans l'indication du traitement de la DPP sous l'appellation commerciale Zulresso® (Brexanolone, allopregnanolone, 3 α , 5 α -tetrahydroprogesterone) par administration en perfusion sur 60 heures (64).

Une méta-analyse de Zheng et al. publiée en 2019 regroupe ces 3 RCT et confirme l'efficacité rapide d'une perfusion unique de brexanolone sur les dépressions du post-partum modérées à sévères (65).

Deux essais contrôlés randomisés de phase 1 se sont intéressés aux posologies de brexanolone, d'une part pour une prise unique (« *single ascending dose* »), d'autre part pour des prises quotidiennes durant une semaine (« *multiple ascending dose* »). Les doses maximales efficaces étaient de 55 mg pour la prise unique et de 30 mg pour les prises répétées. Les effets indésirables survenus durant ces essais étaient légers, dose dépendants, transitoires, et liés au mécanisme d'action du médicament (66).

Discussion

La DPP est un trouble de l'humeur fréquent aux répercussions majeures. Les recommandations actuelles de prise en charge pharmacologique s'appuient sur des données extrapolées de la population générale, et ne sont pas spécifiques de ce type de dépression (67). Des études pré-cliniques et cliniques s'intéressent aux mécanismes propres à la DPP pour affiner notre compréhension de sa physiopathologie et développer des traitements ciblés.

Les modèles animaux ont permis de décrire précisément les modifications du système GABAergique durant la gestation et après la mise bas. Nous retenons des fluctuations importantes du fonctionnement GABAergique et des comportements dépressifs en post-partum chez les souris n'exprimant par la sous-unité régulatrice du récepteur GABA-A.

La DPP pourrait être en lien avec une incapacité à réguler correctement l'expression des récepteurs GABA-A durant la grossesse, via leurs sous-unités, et à rétablir leur fonctionnement en post-partum. La concentration en neurostéroïdes, le moment et la durée d'exposition peuvent impacter la régulation des récepteurs GABA-A et leur composition. Ces modifications sont susceptibles de jouer un rôle important dans les changements d'excitabilité neuronale liés aux hormones stéroïdes ; et la dysrégulation des

récepteurs GABA-A par les hormones stéroïdes pourrait ainsi jouer un rôle dans les troubles neuropsychiatriques liés aux hormones stéroïdes (comme la DPP) (29).

Les modifications du système GABAergique durant la gestation sont aujourd'hui avérées ; certains auteurs se sont également intéressés à d'autres systèmes hormonaux connus pour être impactés par la gestation. Les similitudes dans les conséquences d'une augmentation du GABA et de l'ocytocine sur l'anxiété et la dépression en péri-partum peuvent suggérer des interactions fonctionnelles, voire une interdépendance entre ces molécules. L'activité équilibrée et la réciprocité entre les systèmes impliquant le GABA et ceux impliquant l'ocytocine pourraient être essentielles en péri-partum de par leurs effets positifs sur les émotions et l'humeur maternelles (28).

Les neurostéroïdes dérivés de la progestérone comme l'allopregnanolone sont impliqués dans la régulation du système GABAergique et fluctuent considérablement en période périnatale, chez les rongeurs comme chez les humains.

Plusieurs essais contrôlés randomisés font la preuve d'une efficacité clinique d'injections d'un neurostéroïde agoniste des récepteurs GABA-A-r, la brexanolone, chez les patientes souffrant de DPP, avec un délai d'action court et une réponse prolongée à 30 jours (68,69).

Les effets secondaires de ce traitement sont des troubles de la conscience (de type somnolence et fatigue), un flush, une xérostomie, des sensations vertigineuses, ainsi qu'une légère augmentation du QTc à la dose maximale de 90 µg/kg/h. Le passage dans le lait maternel de la molécule est présent mais faible lors de la perfusion, et s'estompe rapidement dans les heures suivantes (70,71).

Parmi les limites de ces études, on peut noter qu'elles concernent seulement les DPP d'intensité modérée à sévère et qu'elles ne prennent pas en compte la variation temporelle de survenue de la DPP. Par ailleurs elles ne comparent pas l'efficacité de la brexanolone à un autre antidépresseur, leur durée de suivi est à chaque fois restreinte et échantillons limités en nombre (65).

Bien que les neurostéroïdes soient considérés comme des modulateurs positifs des récepteurs GABA-A, certains métabolites de la pregnanolone comme la pregnanolone sulfate et le déhydroepisandrostérone (DHEAS) présentent une action inhibitrice sur le récepteur GABA-A. Il serait justifié d'étudier leur métabolisme durant la grossesse et le post-partum pour distinguer leurs effets de ceux des autres neurostéroïdes (72).

Par ailleurs, si le GABA a classiquement un rôle inhibiteur chez l'adulte, ce n'est pas le cas durant la période développementale. Dans les neurones fœtaux immatures, le GABA provoque une dépolarisation cellulaire du fait de la concentration intracellulaire plus élevée en chlore. La sécrétion d'ocytocine par la mère avant l'accouchement provoque une chute brutale transitoire du chlore et donc une modification de la polarité des récepteurs GABAergiques du fœtus, qui passent d'activateurs à inhibiteurs. Cet effet aurait entre

autres pour rôle de protéger les neurones fœtaux contre l'anoxie induite par l'accouchement (73,74). Le péri-partum fait donc l'objet de modifications importantes du système GABAergique, tant chez la mère que chez le fœtus. Ces modifications pourraient être liées d'une part à la survenue d'une DPP chez la mère, et d'autre part à l'émergence de certaines pathologies neurodéveloppementales précoces chez l'enfant ; à notre connaissance aucune étude n'étudie ce lien. Il serait intéressant d'observer s'il existe un lien entre ces modifications GABAergiques fœtales et maternelles.

Il existe une variable temporelle dans la survenue de la DPP ; ainsi la présentation et la sévérité sont différentes en fonction de sa survenue précoce ou tardive, voire anténatale (1,75). Peu d'auteurs font la distinction (dans cette revue c'est le cas de Burke et al.). Il est probable que différents mécanismes soient impliqués dans ces différents types de DPP, et que l'approche GABAergique n'ait pas la même portée thérapeutique pour toute DPP.

Les résultats d'Osborne (53) apparaissent contradictoires avec les autres données cliniques. Des modifications prénatales d'allopregnanolone au deuxième trimestre seraient prédictives de la survenue d'une DPP. Ces variations hormonales prénatales pourraient permettre d'identifier des groupes à risque de dépression périnatale et favoriser un dépistage et une prise en charge précoce.

Un tiers des dépressions du post-partum débiterait en réalité avant l'accouchement et l'hypothèse GABAergique étudiée dans cette revue ne semble pas pouvoir expliquer ces cas. Les femmes sans antécédents ni facteur de risque qui développent une DPP précoce après l'accouchement sont particulièrement concernées par ces fluctuations biologiques propres au péri-partum, et susceptibles de répondre au traitement qui découle de cette approche GABAergique. Dans le cas d'une DPP de survenue tardive, l'hypothèse biologique spécifique au péri-partum apparaît moins évidente. Leur physiopathologie pourrait se rapprocher de celle des pères ou mères adoptantes. Il serait important de distinguer ces différentes cinétiques de survenue dans de prochaines études, afin de pouvoir identifier des sous-groupes et de permettre une prise en charge adaptée personnalisée.

Ces mécanismes biologiques impliquant les neurostéroïdes et le système GABA ne sont pas les seuls déterminants de cette pathologie d'origine complexe. L'existence de cas de DPP chez des pères et des mères adoptantes incite à ne pas se limiter exclusivement à des pistes biologiques autour de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum. Deux méta-analyses retrouvent des taux proches de dépression périnatale paternelle, de 8,4 % pour Cameron et al. (76) et de 10,4 % pour Paulson et Bazemore (77). Ces taux sont inférieurs mais proche de ceux retrouvés chez les mères (15 %). La DPP maternelle semble être un facteur de risque pour le père de développer une dépression (77,78). Toute DPP parentale impacte le fonctionnement familial et le bon développement de l'enfant, et doit être recherchée chez les deux parents (79,80). Plusieurs auteurs se sont intéressés aux mères adoptantes et retrouvent des taux de dépression très variables, de 10 à 30 % (81-83). Leurs résultats ne concordent pas sur la présence d'un état dépressif antérieur à la procédure d'adoption.

Conclusion

Les études pré-cliniques et cliniques observationnelles et interventionnelles ont montré, bien que les résultats soient contrastés, que la cible GABAergique constitue une cible thérapeutique prometteuse dans la prise en charge de la dépression du post-partum, avec une efficacité d'injections d'allopregnanolone rapide et prolongée sur 30 jours, retrouvée dans plusieurs essais contrôlés randomisés, et une bonne tolérance. On note également une sensibilité accrue de certaines femmes à la chute en neurostéroïdes après l'accouchement, qui pourrait être en lien avec un déficit de la sous-unité régulatrice du récepteur GABA-A.

Il s'agit là d'un exemple d'approche translationnelle d'une maladie mentale. En une vingtaine d'années la piste GABAergique a émergé à partir de données pré-cliniques pour aboutir à des propositions thérapeutiques s'appuyant sur une hypothèse étiopathogénique spécifique du trouble.

La brexanolone injectable est commercialisée depuis peu aux États-Unis sous le nom de Zulresso dans l'indication de la dépression du post-partum. Cependant, d'autres essais contrôlés randomisés sur des populations plus variées et sur de plus longues périodes de suivi sont attendus. Plusieurs essais cliniques d'évaluation de l'efficacité de neurostéroïdes comme la brexanolone (ou allopregnanolone) ou la galaxone sont actuellement en cours.

La caractérisation de différents sous-types de DPP, entre autres distingués par leur moment d'émergence, pourrait affiner les indications de ce traitement pour une prise en charge adaptée et personnalisée. L'identification de patientes à risque pouvant bénéficier d'un dépistage permettrait une prise en charge précoce et une prédiction de l'évolution de la pathologie. Comme vu précédemment, certains sous-types de DPP ne relèvent pas de la physiopathologie étudiée ici, et donc ne bénéficieraient pas de ce type de traitement.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références

1. Agbokou C, Ferreri F, Nuss P et al.. Clinique des dépressions maternelles postnatales. 2011 Jul [cited 2018 Jul 24]; Available from: <http://www.em-premium.com.proxy.scd.univ-tours.fr/article/299633>
2. Dayan J, Andro G, Dugnat M. Psychopathologie de la périnatalité. Paris: Masson.
3. Cooper PJ, Murray L. Course and recurrence of postnatal depression. Evidence for the specificity of the diagnostic concept. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1995;166(2):191–5.

4. Buttner MM, Mott SL, Pearlstein T et al. . Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(3):219–25.
5. Lovejoy MC, Graczyk PA, O’Hare E et al. . Maternal depression and parenting behavior: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2000;20(5):561–92.
6. Oates M. Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *Br Med Bull*. 2003;67:219–29.
7. Guillard V, Gressier F. Suicidalité en période périnatale. *Presse Médicale*. 2017 ;46(6, Part 1):565–71.
8. Mirhosseini H, Moosavipoor SA, Nazari MA et al. Cognitive Behavioral Development in Children Following Maternal Postpartum Depression: A Review Article. *Electron Physician*. 2015;7(8):1673–9.
9. Wan MW, Green J. The impact of maternal psychopathology on child–mother attachment. *Arch Womens Ment Health*. 2009 ;12(3):123–34.
10. Sénat M-V, Sentilhes L, Battut A et al. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 ;202:1–8.
11. Dayan J, Yoshida K. Thérapeutique des troubles anxieux et dépressifs de la grossesse et du post-partum. *Revue et synthèse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2007;36((6):530–48.
12. Molyneaux E, Telesia LA, Henshaw C et al. Antidepressants for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2018 [cited 2019 Aug 13];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004363.pub3/full>
13. Do Rego JL, Seong JY, Burel D et al. Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(3):259–301.
14. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid Biosynthesis in the Human Brain and Its Clinical Implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 ;1007(1):64–78.
15. Smith KS, Rudolph U. Anxiety and depression: mouse genetics and pharmacological approaches to the role of GABA(A) receptor subtypes. *Neuropharmacology*. 2012 ;62(1):54–62.
16. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*. 2012 ;62(1):42–53.
17. Bowery NG, Hudson AL, Price GW. GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1987;20(2):365–83.
18. Wisden W, Laurie DJ, Monyer H et al. The distribution of 13 GABAA receptor subunit mRNAs in the rat brain. I. Telencephalon, diencephalon, mesencephalon. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1992;12(3):1040–62.
19. Stefanits H, Milenkovic I, Mahr N et al. GABAA receptor subunits in the human amygdala and hippocampus: Immunohistochemical distribution of 7 subunits. *J Comp Neurol*. 2018 ;526(2):324–48.
20. Miller PS, Scott S, Masiulis S et al. Structural basis for GABAA receptor potentiation by neurosteroids. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24(11):986–92.
21. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD et al. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*. 1986 ;232(4753):1004–7.
22. MacKenzie G, Maguire J. The role of ovarian hormone-derived neurosteroids on the regulation of GABAA receptors in affective disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(17):3333–42.
23. Puia G, Ducić I, Vicini S et al. . Does neurosteroid modulatory efficacy depend on GABAA receptor subunit composition? *Receptors Channels*. 1993;1(2):135–42.

24. Concas A, Mostallino MC, Porcu P et al. . Role of brain allopregnanolone in the plasticity of γ -aminobutyric acid type A receptor in rat brain during pregnancy and after delivery. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95(22):13284–9.
25. Zhao C, Gammie SC. Glutamate, GABA, and glutamine are synchronously upregulated in the mouse lateral septum during the postpartum period. *Brain Res*. 2014;1591:53–62.
26. Yang R, Zhang B, Chen T et al. Postpartum estrogen withdrawal impairs GABAergic inhibition and LTD induction in basolateral amygdala complex via down-regulation of GPR30. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(8):759–72.
27. Melón LC, Hooper A, Yang X et al. Inability to suppress the stress-induced activation of the HPA axis during the peripartum period engenders deficits in postpartum behaviors in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 ;90:182–93.
28. Lonstein JS, Maguire J, Meinschmidt G et al. . Emotion and Mood Adaptations in the Peripartum Female: Complementary Contributions of GABA and Oxytocin. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(10):649–64.
29. Maguire J, Mody I. Steroid Hormone Fluctuations and GABAAR Plasticity. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(Suppl 1):S84–90.
30. Maguire J, Mody I. GABAAR Plasticity during Pregnancy: Relevance to Postpartum Depression. *Neuron*. 2008 ;59(2):207–13.
31. Ferando I, Mody I. Altered gamma oscillations during pregnancy through loss of δ subunit-containing GABA_A receptors on parvalbumin interneurons. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Nov 1];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775147/>
32. Beckley EH, Finn DA. Inhibition of progesterone metabolism mimics the effect of progesterone withdrawal on forced swim test immobility. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;87(4):412–9.
33. Frye CA, Walf AA. Hippocampal 3 α ,5 α -THP may alter depressive behavior of pregnant and lactating rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;78(3):531–40.
34. Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry*. 2003;44(3):234–46.
35. Smith SS, Gong QH, Hsu FC et al., GABA(A) receptor $\alpha 4$ subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature*. 1998;392(6679):926–30.
36. Suda S, Segi-Nishida E, Newton SS et al. A Postpartum Model in Rat: Behavioral and Gene Expression Changes Induced by Ovarian Steroid Deprivation. *Biol Psychiatry*. 2008;64(4):311–9.
37. Miller SM, Piasecki CC, Peabody MF et al. GABA(A) receptor antagonism in the ventrocaudal periaqueductal gray increases anxiety in the anxiety-resistant postpartum rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;95(4):457–65.
38. Beckley EH, Scibelli AC, Finn DA. Progesterone receptor antagonist CDB-4124 increases depression-like behavior in mice without affecting locomotor ability. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(6):824–33.
39. Li X, Liu A, Yang L et al. Antidepressant-like effects of translocator protein (18 kDa) ligand ZBD-2 in mouse models of postpartum depression. *Mol Brain* [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Oct 31];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838882/>
40. Melón L, Hammond R, Lewis M et al. A Novel, Synthetic, Neuroactive Steroid Is Effective at Decreasing Depression-Like Behaviors and Improving Maternal Care in Preclinical Models of Postpartum Depression. *Front Endocrinol*. 2018;9:703.
41. Kaura V, Ingram CD, Gartside SE et al. . The progesterone metabolite allopregnanolone potentiates GABA_A receptor-mediated inhibition of 5-HT neuronal activity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 ;17(2):108–15.

42. Altemus M, Fong J, Yang R et al.. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during pregnancy. *Biol Psychiatry*. 2004;56(6):386–92.
43. Frieder A, Fersh M, Hainline R et al. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs*. 2019 ; 33(3) : 265-82.
44. Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Neuroendocrinol*. 2019;52:165–80.
45. Amin Z, Mason GF, Cavus I et al. The interaction of neuroactive steroids and GABA in the development of neuropsychiatric disorders in women. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;84(4):635–43.
46. Gilbert Evans SE, Ross LE, Sellers EM et al. 3 α -reduced neuroactive steroids and their precursors during pregnancy and the postpartum period. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(5):268–79.
47. Epperson CN, Gueorguieva R, Czarkowski KA et al. Preliminary evidence of reduced occipital GABA concentrations in puerperal women: a 1H-MRS study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;186(3):425–33.
48. Bloch M. Effects of Gonadal Steroids in Women With a History of Postpartum Depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):924–30.
49. McEvoy K, Payne JL, Osborne LM. Neuroactive Steroids and Perinatal Depression: a Review of Recent Literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(9):78.
50. Hellgren C, Comasco E, Skalkidou A et al. Allopregnanolone levels and depressive symptoms during pregnancy in relation to single nucleotide polymorphisms in the allopregnanolone synthesis pathway. *Horm Behav*. 2017;94:106–13.
51. Deligiannidis KM, Sikoglu EM, Shaffer SA et al. GABAergic Neuroactive Steroids and Resting-State Functional Connectivity in Postpartum Depression: A Preliminary Study. *J Psychiatr Res*. 2013;47(6):816–28.
52. Hellgren C, Åkerud H, Skalkidou A et al. Low Serum Allopregnanolone Is Associated with Symptoms of Depression in Late Pregnancy. *Neuropsychobiology*. 2014;69(3):147–53.
53. Osborne LM, Gispen F, Sanyal A et al. Lower Allopregnanolone during Pregnancy Predicts Postpartum Depression: An Exploratory Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:116–21.
54. Deligiannidis KM, Kroll-Desrosiers AR, Mo S et al. Peripartum neuroactive steroid and γ -aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;70:98–107.
55. Crowley SK, O’Buckley TK, Schiller CE et al. Blunted neuroactive steroid and HPA axis responses to stress are associated with reduced sleep quality and negative affect in pregnancy: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(7):1299–310.
56. Burke CS, Susser LC, Hermann AD. GABAA dysregulation as an explanatory model for late-onset postpartum depression associated with weaning and resumption of menstruation. *Arch Womens Ment Health [Internet]*. 2018 Jul [cited 2018 Oct 31]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00737-018-0871-9>
57. Nappi RE, Petraglia F, Luisi S et al. Serum allopregnanolone in women with postpartum “blues.” *Obstet Gynecol*. 2001;97(1):77–80.
58. Deligiannidis KM, Fales CL, Kroll-Desrosiers AR et al. Resting-state functional connectivity, cortical GABA, and neuroactive steroids in peripartum and peripartum depressed women: a functional magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*. 2018 ;44(3):546-54.
59. Osborne L, Clive M, Kimmel M et al. Replication of Epigenetic Postpartum Depression Biomarkers and Variation with Hormone Levels. *Neuropsychopharmacology*. 2016 ;41(6):1648–58.

60. Guintivano J, Arad M, Gould TD et al. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers. *Mol Psychiatry*. 2014 ;19(5):560–7.
61. 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* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Sep 27];32(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5396368/>
62. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017 ;390(10093):480–9.
63. 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):1058–70.
64. Mody I. GABAAR Modulator for Postpartum Depression. *Cell*. 2019;176(1–2):1.
65. Zheng W, Cai D-B, Zheng W et al. Brexanolone for postpartum depression: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychiatry Res*. 2019;279:83–9.
66. Hoffmann E, Nomikos GG, Kaul I et al. SAGE-217, A Novel GABAA Receptor Positive Allosteric Modulator: Clinical Pharmacology and Tolerability in Randomized Phase I Dose-Finding Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2019; Epub ahead of print.
67. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):403–13.
68. Lüscher B, Möhler H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Research*. 2019; e-Collection 2019.
69. Maguire J. Neuroactive Steroids and GABAergic Involvement in the Neuroendocrine Dysfunction Associated With Major Depressive Disorder and Postpartum Depression. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:83.
70. Scott LJ. Brexanolone: First Global Approval. *Drugs*. 2019 ;79(7):779–83.
71. Azhar Y, Din AU. Brexanolone. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Aug 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541054/>
72. Carver CM, Reddy DS. Neurosteroid interactions with synaptic and extrasynaptic GABA(A) receptors: regulation of subunit plasticity, phasic and tonic inhibition, and neuronal network excitability. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;230(2):151–88.
73. Ben-Ari Y. Le GABA: Un transmetteur pionnier pour la construction du cerveau. *médecine/sciences*. 2007;23(8–9):751–5.
74. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: A personal journey. *Neuroscience*. 2014 ;279:187–219.
75. Pitt B. “Atypical” Depression Following Childbirth. *Br J Psychiatry*. 1968;(114(516)):1325–35.
76. Cameron EE, Sedov ID, Tomfohr-Madsen LM. Prevalence of paternal depression in pregnancy and the postpartum: An updated meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:189–203.
77. Paulson JF, Bazemore SD. Prenatal and Postpartum Depression in Fathers and Its Association With Maternal Depression: A Meta-analysis. *JAMA*. 2010 ;303(19):1961–9.
78. Paulson JF, Bazemore SD, Goodman JH et al. The course and interrelationship of maternal and paternal perinatal depression. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(4):655–63.

79. Musser AK, Ahmed AH, Foli KJ et al. Paternal Postpartum Depression: What Health Care Providers Should Know. *J Pediatr Health Care*. 2013;27(6):479–85.
80. Da Costa D, Danieli C, Abrahamowicz M et al. A prospective study of postnatal depressive symptoms and associated risk factors in first-time fathers. *J Affect Disord*. 2019;249:371–7.
81. Foli KJ, South SC, Lim E et al. Post-adoption depression: Parental classes of depressive symptoms across time. *J Affect Disord*. 2016;200:293–302.
82. Senecky Y, Agassi H, Inbar D et al. Post-adoption depression among adoptive mothers. *J Affect Disord*. 2009;115(1–2):62–8.
83. Fields ES, Meuchel JM, Jaffe CJ, Jha M, Payne JL. Post adoption depression. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(2):147–51.
84. Li X, Liu A, Yang L et al. Antidepressant-like effects of translocator protein (18 kDa) ligand ZBD-2 in mouse models of postpartum depression. *Mol Brain* [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Oct 31];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838882/>
85. Melón LC, Hooper A, Yang X et al. Inability to suppress the stress-induced activation of the HPA axis during the peripartum period engenders deficits in postpartum behaviors in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;90:182–93.
86. Ferando I, Mody I. Altered gamma oscillations during pregnancy through loss of δ subunit-containing GABA_A receptors on parvalbumin interneurons. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Nov 1];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775147/>
87. Beckley EH, Scibelli AC, Finn DA. Progesterone receptor antagonist CDB-4124 increases depression-like behavior in mice without affecting locomotor ability. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(6):824–33.
88. Miller SM, Piasecki CC, Peabody MF et al. GABA_A receptor antagonism in the ventrocaudal periaqueductal gray increases anxiety in the anxiety-resistant postpartum rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;95(4):457–65.
89. Maguire J, Mody I. Steroid Hormone Fluctuations and GABA_A Plasticity. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 ;34(Suppl 1):S84–90.
90. Gilbert Evans SE, Ross LE, Sellers EM, Purdy RH, Romach MK. 3α -reduced neuroactive steroids and their precursors during pregnancy and the postpartum period. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(5):268–79.
91. Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The Role of Reproductive Hormones in Postpartum Depression. *CNS Spectr*. 2015;20(1):48–59.
92. Schiller CE, Schmidt PJ, Rubinow DR. Allopregnanolone as a mediator of affective switching in reproductive mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(17):3557–67.

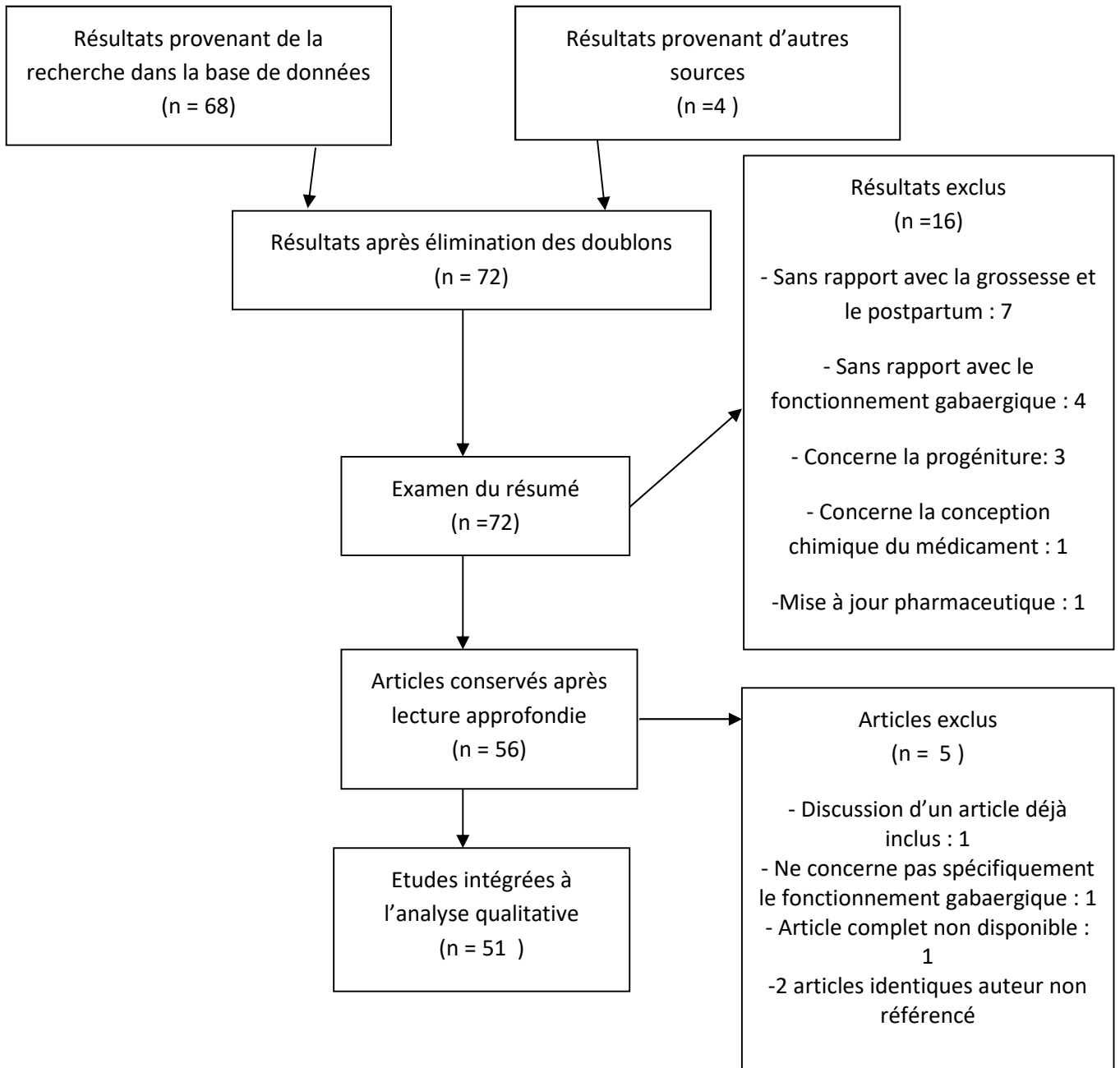
Légendes des figures

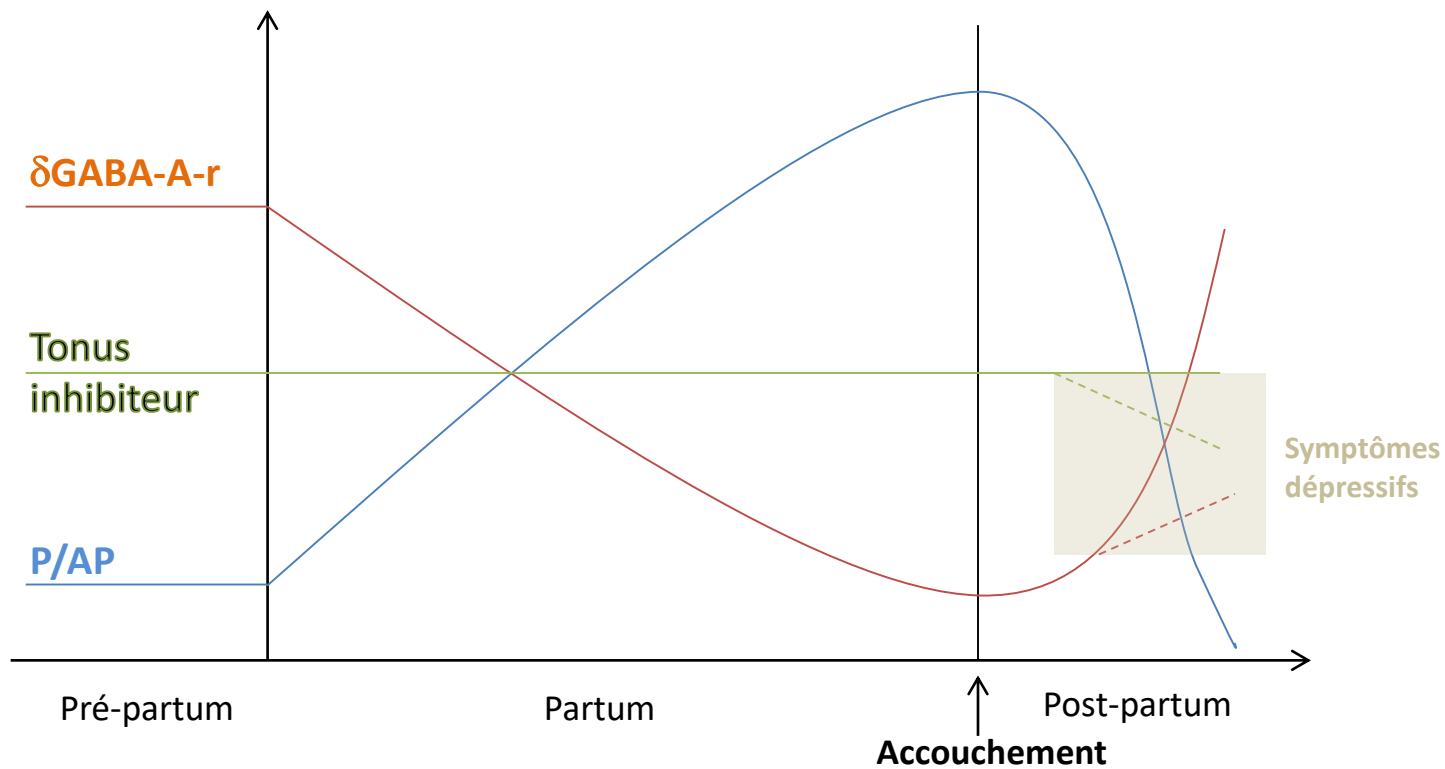
Figure 1. Diagramme de flux

Figure 2. Modifications des taux de neurostéroïdes et progestérone durant la grossesse associés au rétrocontrôle de la sous unité δ des GABA-A-r

*δ-GABA-A-r : sous-unité delta du récepteur GABA-A, P : progestérone, AP : allopregnanolone, DPP :
dépression du post-partum.*

Pour permettre d'assurer un taux d'inhibition stable durant la grossesse et le post-partum, les sous-unités δ des récepteurs GABA-A subissent un rétrocontrôle négatif aux taux élevés de neurostéroïdes. Il y a donc une diminution de l'expression des δ -GABA-A-r en fin de grossesse, avec rétablissement des taux initiaux après l'accouchement. Une incapacité à réguler les récepteurs GABA-A durant la grossesse et le post-partum déséquilibre la balance excitation/inhibition et peut déclencher des troubles de l'humeur comme la DPP.





—— Normal

----- DPP

Tableau 1. Revue de la littérature des études précliniques sur rongeurs concernant l'approche GABAergique dans la dépression du post-partum.

DPP : dépression du post-partum, ZBD-2 : ligand de la 18kDa translocator protein, tp : taux plasmatiques, pp : post-partum, KCC2 : transporteur neuronal de chlore/potassium, GSH : gestation simulée hormonale, GABA-A-r : récepteurs GABA-A, HPA : hypothalamo-hypophysio-surrénalien, AP : allopregnanolone, P : progestérone, SNC : système nerveux central, DRN : noyau raphe dorsal, BLA : complexe amygdalien basolatéral, ip : intra.péritonéal, OFT : open field test ; EPM : elevated plus maze, SPT : sucrose preference test, TST : tail suspension test, FST : forced swim test, RIT : residence intruder test, LH : learn helplessness.

Auteur (date)	Protocole	Résultat
<u>Etudes de pharmacologie</u>		
1 Li et al. (2018) (84)	Evaluation anxiété et dépression par tests comportementaux (OFT, TST, EPM, FST, SPT) après GSH puis traitement par ZBD-2 vs fluoxétine.	Effet thérapeutique du ZBD-2.
2 Melon et al. (2018) (40)	Evaluation dépression et maternage (FST et MAT) après traitement par SGE-516 sur modèles KO pour δ GABA-A-r ou KCC2. Traitement continu de la fin de la gestation au post-partum précoce vs traitement ponctuel en pp. Administration de SGE-516 (450mg/kg) vs clobazam (250 mg/kg) vs véhicule. Evaluation de l'axe HPA après stress.	Traitement "chronique" et "aigu" par SGE-516 diminue les comportements dépressifs et améliore le maternage. Limite l'activation de l'axe HPA par le stress. Traitement "chronique" et "aigu" par clobazam inefficace sur les symptômes dépressifs et les troubles du maternage.
3 Melon (2018) (85)	Evaluation contrôlée dépression (FST, MAT, EPM, light/dark box) et corticostérone chez des modèles KO pour KCC2.	Rôle de KCC2 dans l'inhibition physiologique de l'axe HPA en péripartum.
4 Yang et al. (2017) (26)	Evaluation contrôlée anxiété (EPM, OFT) et analyses électrophysiologiques après GSH.	La chute en œstrogènes après la mise bas cause des dysfonctionnements de l'activité inhibitrice du GABA dans le BLA.
5 Zhao et Gammie (2014) (25)	Analyses contrôlées sur cerveaux après la mise bas.	Glutamate et GABA augmentés, et ratio bien équilibré.
6 Ferando et Mody (2013) (86)	Analyses électrophysiologiques contrôlées sur coupes de cerveaux lors de la gestation et en pp.	Taux altérés de neurostéroïdes : modifications des oscillations γ à travers effets sur plasticité des GABA-A-r.
7 Beckley et al. (2011) (87)	Evaluation anxiété et dépression (FST et monitoring d'activité) après injections d'un antagoniste du récepteur à la progestérone (CDB4124).	CDB-4124 induit un état dépressif avec effet dose, sans altération des fonctions locomotrices.
8 Miller et al. (2010) (88)	Evaluation contrôlée anxiété (EPM) après injections ip d'antagoniste GABA-A-r durant le pp.	La bicuculline augmente les comportements anxieux en pp.
9 Maguire et Mody (2008) (30)	Evaluation contrôlée anxiété et dépression (FST, SPT, RIT) lors du pp sur modèle KO pour δ GABA-A-r.	Modèle KO pour δ des GABA-A-r : dépression et d'anxiété en pp.
10 Suda et al. (2008) (36)	Evaluation contrôlée anxiété et dépression (LH, FST, OFT, EPM, RIT) et analyse ADN chez des modèles de GSH.	Phénotype comportemental cohérent avec symptômes de DPP, gènes identifiés : AMKII, SERT, MEF2A, BDNF, GABA-ARA4, SMAD4, AQP4.
11 Kaura et al. (2007) (41)	Mesure électrophysiologique in vitro de l'activité des neurones 5HT après application de P et AP.	AP potentialise spécifiquement la réponse inhibitrice des neurones 5HT aux agonistes des GABA-A-R dans le DRN.
12 Beckley et Finn (2007) (32)	Evaluation dépression (FST) et tp d'AP après décroissance en P ou traitement par finastéride.	Décroissance en P (>3j) et traitement par finastéride associés à tp diminués d'AP et symptômes dépressifs.
13 Fry et Walf (2004) (33)	Evaluation contrôlée des symptômes dépressifs, tp et hippocampiques de $3\alpha5\alpha$ THP lors de la gestation vs pp.	Taux de $3\alpha5\alpha$ THP lors de la gestation supérieurs et moins de comportements dépressifs qu'en pp.

-
- | | | | |
|-----------|---------------------------|---|--|
| 14 | Concas et al. (1998) (24) | Analyses ADN et taux de stéroïdes plasmatique et central (progestérone, AP, TDHOC) pendant la gestation et en pp. | Plasticité des GABA-A-r durant la gestation et en pp est liée aux fluctuations cérébrales en AP. |
| 15 | Puia et al. (1993) (23) | Mesures in vitro de l'activité des GABA-A-r sur des cultures neuronales. | Modulation positive des GABA-A-r par l'AP et la pregnanolone sulfate. |

Revue de la littérature

- | | | | |
|-----------|----------------------------------|--|---|
| 16 | Lonstein et al. (2014) (28) | Anxiété et dépression maternelles sont soumises à l'activité du GABA et de l'ocytocine sur le SNC. | Activité équilibrée et réciprocité GABA/ocytocine impliquée dans la régulation des émotions et de l'humeur maternelles. |
| 17 | MacKenzie et Maguire (2014) (22) | Plasticité des GABA-A-r selon taux de neurostéroïdes. | Incapacité à réguler la sous unité δ durant la grossesse et le pp associée à des comportements pseudo-dépressifs limités à la période du pp. |
| 18 | Maguire et Mody (2009) (89) | Lien entre plasticité du GABA-A-r et fluctuations des hormones stéroïdes. | Incapacité à réguler l'expression des GABA-A-r durant la gestation et à rétablir leur fonctionnement en pp. |
-

Tableau 2. Revue de la littérature des études cliniques concernant l'approche GABAergique dans la dépression du post-partum.

EOAP : étude observationnelle analytique prospective, EOD : étude observationnelle descriptive, RCT : essai contrôlé randomisé, MDA : multicentrique en double aveugle, DPP : dépression du post-partum, SAD : single ascending dose, MAD : multiple ascending dose, MTD : maximal tolerated dose, tp : taux plasmatiques, FE : femmes enceintes, P : progestérone, AP : allopregnanolone, IRMf : IRM fonctionnelle, PMRS : proton magnetic resonance spectroscopy, LCS : liquide céphalo-spinal, HAM-D : Hamilton depression rating scale, PRL : prolactine, GSH : grossesse simulée hormonalement, FDA : food and drug administration.

	Auteur (date)	Type d'étude	N	Protocole	Résultat
1	Hoffman et al. (2019)	RCT phase 1	72 (SAD) + 36 (MAD)	SAD : dose unique de brexanolone vs placebo (6/2) ; 9 cohortes de 0,25 à 66mg MAD : doses quotidiennes pendant 1 semaine brexanolone vs placebo (9/3)	Demi-vie 16-23h ; tmax environ 1h ; MTD 55mg (SAD) et 30mg daily (MAD). Pas d'effet secondaire grave MAD/ 4 ESG (SAD) à la dose la plus élevée; effets secondaires légers, dose-dépendant, autour du tmax et liés à l'effet pharmacologique de SAGE : sédation, somnolence, fatigue, sensations vertigineuses.
2	Zheng et al. (2019)	Méta-analyse	267 (2 articles, 3 RCT)	Inclusion des RCT, perfusion de brexanolone vs placebo	Délai d'action rapide (24-72h) et effet durable à 1 semaine.
3	Naguy (2019)	Lettre à l'éditeur			
4	Wisner et al. (2019)	View point			
5	Mody (2019) (64)	Mise sur le marché	-	-	Brexanolone, forme injectable d'AP : accord de la FDA dans le traitement de la DPP par une action sur les circuits neuronaux centraux au niveau des GABA-A-r.
6	Deligiannidis et al. (2018) (58)	EOAP	88 (35 contrôle + 53 à risque)	IRMf et PRMS des cortex occipital et cingulaire antérieur + tp de P, AP et pregnanolone lors du péripartum.	Corrélation entre l'AP et la connectivité fonctionnelle.
7	Meltzer-Brody et al. (2018) (63)	2 RCT (phase 3), MDA	Etude 1 : 138 Etude 2 : 108	Score HAM-D à 60h de perfusion de brexanolone (90µg/kg/h ou 60µg/kg/h) ou placebo. 30jours de suivi.	Délai d'action rapide < 60h et effet durable retrouvé jusqu'à 30jours après la perfusion. Effets secondaires liés au traitement légers.
8	Kanes et al. (2017) (61)	RCT, en ouvert	4	Evaluation de la dépression avant, pendant et après perfusion de brexanolone.	Bonne tolérance de la brexanolone et efficacité rapide sur la DPP sévère.
9	Kanes et al. (2017) (62)	RCT (phase 2), MDA	21	Score HAM-D à 60h de perfusion de brexanolone ou placebo. 30 jours de suivi.	Diminution significative du score HAM-D dans le groupe brexanolone. Effets secondaires légers à modérés.
10	Deligiannidis et al. (2016) (54)	EOAP	56 (32 à risque + 24 contrôle)	Evaluation de la dépression et tp de neurostéroïdes et	Corrélation négative entre GABA et scores HAM, positive entre P et scores HAM.

				de GABA pendant la grossesse et en pp.	
11	Crowley et al (2016) (55)	EOAP	14	A T2, évaluation du sommeil + autoévaluation de l'anxiété après épreuves de stress + tp de cortisol, ACTH, P, neurostéroïdes.	Taux inférieurs de cortisol, ACTH, P et AP+pregnanolone associés à augmentation de l'anxiété et altération du sommeil.
12	Osborne et al.(2017) (53)	EOAP	60	Mesure des tp de P et AP + évaluation dépression chez FE aux atcd de troubles de l'humeur, à T2 et T3.	Pas d'association entre taux de P ni d'AP à T3 et DPP. Taux bas d'AP à T2 associés à risque supérieur.
13	Hellgren et al. (2017) (50)	EOAP	284 (TP) /1351 (génotypage)	tp d'AP + génotypage ciblé + autoévaluation symptômes dépressifs chez FE.	Homozygotie pour allèle rs19377863 d'AKR1C2 associée à taux plus bas d'AP et scores de dépression inférieurs à SA17 mais augmentés entre SA17 et 32.
14	Osborne et al. (2016) (59)	EOAP	240	Statut de méthylation ADN chez FE avec prédiction statut DPP + tp d'oestradiol, P et AP.	Méthylation ADN loci TTC9B et HP1BP3 en anténatal précoce corrélée aux modifications en œstradiol et AP durant la grossesse.
15	Hellgren et al. (2014) (52)	EOAP	96	Auto-évaluation symptômes de dépression et anxiété lors de la grossesse et en pp + tp d'AP.	Corrélation négative significative entre symptômes de dépression et taux d'AP.
16	Deligiannidis et al. (2013) (51)	EOAP contrôlée	32 (12 contrôles + 20 haut risque)	tp de neurostéroïdes de FE et en pp + évaluation de l'humeur + IRMf (cortex cingulaire antérieur, amygdale, hippocampe, cortex dorsolatéral préfrontal).	Atténuation significative connectivité entre régions corticocorticales et corticolimbiques si DPP.
17	Epperson et al. (2006) (47)	EOAP contrôlée	33 (9 + 14 pp + 10 contrôles)	Taux GABA dans cortex occipital + tp d'oestradiol, P et neurostéroïdes.	Modifications balance excitation/inhibition au niveau du cortex après accouchement.
18	Gilbert Evans et al. (2005) (90)	EOAP	Non connu	tp de neurostéroïdes durant grossesse et pp.	Augmentation significative taux de neurostéroïdes de 10 à 36 SG avec régression significative à 6 semaines du pp.
19	Altemus et al. (2004) (42)	EOD, contrôlée	43 (21 FE + 22 contrôles)	Taux LCS chez FE devant être césariées : MHPG, HVA, 5HIAA, GABA, glutamate, PRL, ocytocine. tp : ocytocine, P, oestrogène, cortisol, PRL.	Systèmes impliquant GABA, norepinéphrine et PRL modifiés en fin de grossesse.
20	Nappi et al. (2001) (57)	EOAP	40	A J3 pp : tp AP, P, cortisol, prolactine, oestradiol + évaluation dépression (HRSD) +	45% de bpp ; tp AP plus bas chez les bpp ; corrélation négative entre score HRSD et taux d'AP et P.

				autoquestionnaire blues pp (bpp).	
21	Bloch et al. (2000)(48)	EOAP contrôlée	16 (8 + 8 contrôles)	Evaluation dépression après GSH chez femmes avec ou sans actd de DPP.	Augmentation significative des symptômes dépressifs chez les femmes avec antécédent de DPP.

Revue de la littérature

	Auteur	Protocole	Résultat
22	Luscher et Mohler (2019)	-	Activité neuronale gabaergique : acteur de la résilience. Rôle du GABA et des neurostéroïdes dans les troubles de l'humeur dont la DPP.
23	Azhar et Din (2019)	-	Administration sur 60h, dose croissante de 30 à 90 µg/kg/h puis décroissante. ES : sensations vertigineuses, fatigue, somnolence, flush, troubles de la conscience, xérostomie. Augmentation légère du QTc à 90µg/kg/h. Pas de contre-indications.
24	Scott (2019)	-	Administration continue sur 60h de 30 à 90µg/kg/h. Modulation positive des récepteurs gabaergiques. Passage dans le lait maternel, faible et transitoire lors de la perfusion et dans les heures suivants. ES : somnolence, fatigue, bouche sèche, flush, troubles de la conscience.
25	Maguire (2019)	-	Système gabaergique, via la régulation de l'axe HPA, joue un rôle dans l'EDC et la DPP.
26	Frieder et al. (2019) (43)	-	Rôle du GABA et des neurostéroïdes dans la physiopathologie de la DPP. Brexanolone (préparation intraveineuse d'AP synthétique) : amélioration rapide des symptômes dépressifs dans plusieurs RCT.
27	Payne et Maguire (2019) (44)	-	Différences dans la sensibilité aux stéroïdes gonadiques. Résultats divergents des études sur la corrélation entre taux d'AP et symptômes dépressifs. Les souris KO pour δ GABA R présentent des comportements anormaux en pp (sp dépressifs et maternage). L'expression de δ GABA-A-R dans les interneurons parvalbumin positifs est diminué durant la grossesse, réversible par l'AP.
28	Burke et al. (2019) (56)	-	DPP tardive, associée au sevrage de l'allaitement et reprise cycle menstruel : en lien avec fluctuation en AP et dysrégulation gabaergique.
29	McEvoy et al. (2018) (49)	-	Neurostéroïdes dans la DPP : AP étudiée, peu d'études sur autres NS. Résultats discordants entre les études à propos du lien entre les taux d'AP et les symptômes dépressif.
30	Schiller et al. (2015) (91)	Hypothèse : fluctuations des taux en oestradiol et progestérone durant partum et pp déclenchent la DPP chez des femmes à risque.	Lien entre stéroïdes gonadiens et comportements dépressifs chez rongeurs et humains. Existence d'un phénotype sensible aux fluctuations des taux hormonaux.
31	Schiller et al. (2014) (92)	Rôle de l'AP dans la physiopathologie de la DPP.	DPP : action de l'AP sur les GABA-A-r. Vulnérabilité génétique aux troubles de l'humeur liés au cycle et à la parturition.
32	Amin et al. (2006) (45)	-	Agonistes des GABA-A-r diminuent les taux centraux en GABA. AP élevée durant la grossesse : rétrocontrôle négatif de la synthèse du GABA. DPP : altération de ce mécanisme.
33	Stoffel-Wagner (2003) (14)	Synthèse centrale des NS et implications cliniques.	Présence d'enzymes de synthèse des NS dans cortex cérébral et substance blanche sous-corticale. Action sur les GABA-A-r ; rôle de neuroprotection, d'induction de croissance axonale et dendritique et de synaptogénèse.
