

Université de Montréal

Utilisation en grossesse des antidépresseurs et les risques maternels associés :
focus sur le diabète gestationnel et la dépression postpartum

Par Maëlle Dandjinou

Département des Sciences Pharmaceutiques

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de
l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (PhD) en Sciences Pharmaceutiques

Option Médicaments et santé des populations

Décembre 2020

© Dandjinou Maëlle, 2020

Cette thèse intitulée

**Utilisation en grossesse des antidépresseurs et les risques maternels associés :
focus sur le diabète gestationnel et la dépression postpartum**

Présentée par

Maëlle Dandjinou

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Sylvie Perreault

Présidente-rapporteure

Anick Bérard

Directrice de recherche

Sylvana Côté

Membre du jury

Évelyne Vinet

Examinatrice externe

Résumé

La dépression affecte environ 20 % des femmes en âge de procréer et environ 5 % à 15 % des femmes enceintes. Les troubles anxieux, souvent concomitants de la dépression maternelle sont de l'ordre de 15 % durant la grossesse. Au cours des dernières années, l'utilisation gestationnelle des antidépresseurs s'est accrue, malgré les risques associés pour la mère et l'enfant rapportés dans la littérature. Les risques maternels tels que le risque de diabète gestationnel et de dépression postpartum ont été peu étudiés avec des résultats souvent contradictoires. De plus, les données sur l'évolution dans le temps de la prévalence de la dépression/anxiété et de l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse sont très peu disponibles dans la littérature. La Cohorte des Grossesses du Québec (CGQ) a été utilisée pour cette recherche et la thèse a été organisée en trois volets.

Dans un premier volet, nous avons réalisé une étude descriptive pour étudier la prévalence et les tendances d'utilisation des antidépresseurs et de la dépression maternelle/anxiété durant la grossesse, sur la période allant de 1998 à 2015. La prévalence d'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse a triplé, allant de 2,2 % en 1998 à 6,2 % en 2015, alors que la prévalence de dépression maternelle/anxiété a été multipliée par 1,3 (de 5 % en 1998 à 7 % en 2015).

Le deuxième volet consistait à réaliser une étude utilisant le devis cas-témoins niché dans une cohorte pour évaluer si l'utilisation gestationnelle des antidépresseurs était

associée à une augmentation du risque du diabète gestationnel. Nous avons trouvé que l'utilisation des antidépresseurs est associée à une augmentation du risque de diabète gestationnel (aOR = 1,19, IC 95% : 1,08-1,30) et particulièrement pour la venlafaxine (aOR = 1,27, IC 95% :1,09-1,49) et l'amitriptyline (aOR = 1,52, IC 95% :1,25-1,84).

Le troisième volet consistait en une analyse de survie pour déterminer si différentes trajectoires d'utilisation d'antidépresseurs durant la grossesse, chez des femmes déprimées avant la grossesse pouvaient affecter le risque de dépression postpartum. Nos résultats montrent que les femmes exposées en continu durant la grossesse (aHR=1,69; IC à 95 % : 1,01-2,84), celles exposées au deuxième/troisième trimestre (aHR=2,56; 95 % CI : 1,33-4,90), et celles avec une exposition intermittente (aHR=2,41; 95 % CI : 1,59-3,66) ont un risque plus élevé de dépression postpartum que les femmes enceintes déprimées, non exposées pendant la gestation. A contrario, celles exposées uniquement au premier trimestre (aHR=1,35; IC à 95 % : 0,81-2,25) étaient moins à risque de dépression postpartum par rapport aux femmes non exposées.

En conclusion, les antidépresseurs sont de plus en plus utilisés en grossesse et nous avons observé une augmentation modérée du risque de diabète gestationnel associé à leur utilisation, principalement pour la venlafaxine et l'amitriptyline. En ce qui concerne leur efficacité en vie réelle dans la prévention de la dépression postpartum, nous n'avons pas trouvé de diminution du risque pour les utilisatrices au sein d'une cohorte de femmes avec une dépression prénatale. Néanmoins, malgré certaines limites méthodologiques, ces résultats renforcent la nécessité d'une approche de traitement

personnalisée pour chaque femme enceinte souffrant de dépression, afin de faire les meilleurs choix pour sa santé et celle de l'enfant à naître.

Mots-clés : dépression maternelle, antidépresseurs, diabète gestationnel, dépression postpartum, risques maternels.

Abstract

Depression affects about 20% of women of childbearing age and about 5% to 15% of pregnant women. Anxiety disorders, often concomitant with maternal depression, are in the order of 15% during pregnancy. In recent years, gestational use of antidepressants has increased, despite the associated risks to mother and child reported in the literature. Maternal risks such as the risk of gestational diabetes and postpartum depression have been little studied with often contradictory results. In addition, data on the evolution over time of the prevalence of depression / anxiety and the use of antidepressants during pregnancy are very limited in the literature. The Quebec Pregnancy Cohort (QPC) was used for this research and the thesis was organized in three parts.

In a first part, we carried out a descriptive study to determine the prevalence and the trends of use of antidepressants and maternal depression / anxiety during pregnancy over the period from 1998 to 2015. We observed that the prevalence of antidepressants use during pregnancy has tripled, ranging from 2.2% in 1998 to 6.2% in 2015, while the prevalence of maternal depression / anxiety has increased by 1.3 (from 5% in 1998 to 7% in 2015).

The second part consisted of carrying out a study using the nested case-control design to assess whether the gestational use of antidepressants was associated with an increased risk of gestational diabetes. We have found that the use of antidepressants is associated with an increased risk of gestational diabetes (aOR = 1.19, 95% CI: 1.08-1.30)

and particularly for venlafaxine (aOR = 1.27, 95% CI: 1.09-1.49) and amitriptyline (aOR = 1.52, 95% CI: 1.25-1.84).

The third part consisted of a survival analysis to determine whether different trajectories of antidepressant use during pregnancy in women depressed before pregnancy could affect the risk of postpartum depression. Our results show that women exposed continuously during pregnancy (aHR = 1.69; 95% CI: 1.01-2.84), those exposed in the second / third trimester (aHR = 2.56; 95% CI: 1.33-4.90), and those with intermittent exposure (aHR = 2.41; 95% CI: 1.59-3.66) have a higher risk of postpartum depression than depressed pregnant women, not exposed during gestation. Conversely, those exposed only in the first trimester (aHR = 1.35; 95% CI: 0.81-2.25) were less at risk of postpartum depression compared to unexposed women.

In conclusion, antidepressants are increasingly used in pregnancy and we have observed a moderate increase in the risk of gestational diabetes associated with their use, mainly for venlafaxine and amitriptyline. Regarding their real-life efficacy in preventing postpartum depression, we found no decreased risk for users in a cohort of women with prenatal depression. Nonetheless, despite some methodological limitations, these results reinforce the need for a personalized treatment approach for each pregnant woman with depression, in order to make the best choices for her health and that of the unborn child.

Keywords: maternal depression, antidepressants, gestational diabetes, postpartum depression, maternal risks.

2.4.2.3.	Facteurs de risque.....	93
2.4.2.4.	Risques associés pour la mère et l'enfant.....	96
2.4.2.5.	Dépistage et Diagnostique.....	98
2.4.2.6.	Traitement	99
2.5.	Études existantes sur les associations entre les antidépresseurs et les issues étudiées.....	101
2.5.1.	Association antidépresseurs-diabète gestationnel	101
2.5.2.	Association antidépresseur-dépression postpartum	106
Chapitre 3 –	Question de recherche et Objectifs.....	113
3.1.	Première étude: “Prevalence and time trends in depression and anxiety and maternal antidepressant use during pregnancy”	115
3.2.	Deuxième étude: “Antidepressants use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study”.	115
3.3.	Troisième étude: “Patterns of antidepressants use during pregnancy and the risk of postpartum depression”.....	116
Chapitre 4 –	Méthodologie.....	117
4.1.	Description de la source de données	117
4.1.1.	Régie de l'assurance maladie du Québec	118
4.1.2.	Base de données MED-ÉCHO	119
4.1.3.	Les registres des événements démographiques de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ).....	120
4.1.4.	Stratégie de liaison des bases de données	120
4.2.	Méthodologie de la première étude	123
4.2.1.	Justification de l'étude	123
4.2.2.	Devis d'étude.....	123
4.2.3.	Population à l'étude.....	124
4.2.4.	Définition de l'utilisation des ADs.....	124
4.2.5.	Définition d'un diagnostic de dépression ou d'anxiété.....	125
4.2.6.	Calcul des prévalences	125
4.2.7.	Analyses statistiques	126
4.2.8.	Considérations éthiques.....	128
4.3.	Méthodologie de la deuxième étude.....	128
4.3.1.	Justification de l'étude	128
4.3.2.	Devis d'étude.....	128
4.3.3.	Population à l'étude.....	130
4.3.4.	Définition de l'issue et identification des cas et des contrôles.....	131
4.3.5.	Définition de l'exposition.....	132
4.3.6.	Les variables de confusion potentielles.....	134
4.3.7.	Les analyses statistiques.....	136
4.3.8.	Les considérations éthiques.....	138
4.3.9.	Schéma récapitulatif de l'étude	139
4.4.	Méthodologie de la troisième étude	140
4.4.1.	Devis d'étude.....	140
4.4.2.	Population à l'étude.....	140
4.4.3.	Définition de l'exposition.....	142
4.4.4.	Définition de l'issue et période de suivi.....	143
4.4.5.	Les variables de confusion potentielles.....	144

4.4.6.	Les analyses statistiques.....	145
4.4.7.	Les considérations éthiques.....	149
4.4.8.	Schéma récapitulatif de l'étude	150
Chapitre 5 – Résultats-Manuscrits		151
5.1.	Prevalence and time trends in depression and anxiety and maternal antidepressant use during pregnancy.....	151
5.2.	Antidepressants use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study.....	192
5.3.	Patterns of antidepressants use during pregnancy and the risk of postpartum depression.....	236
Chapitre 6 – Discussion générale		263
6.1.	Revue des résultats obtenus et contribution à l'avancement des connaissances 270	
6.1.1.	Discussion spécifique -Étude 1	272
6.1.2.	Discussion spécifique -Étude 2	277
6.1.3.	Discussion spécifique -Étude 3	281
6.2.	Les forces et limites de ces études	283
6.2.1.	Les forces de ces études	283
6.2.2.	Les limites de ces études	291
Chapitre 7 – Conclusion générale et implication clinique		300
7.1.	Conclusion.....	300
7.2.	Perspectives d'avenir.....	303
Chapitre 8 – Références bibliographiques		307

Liste des tableaux

TABLEAU 1. –	COMPARAISON DES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DE LA DÉPRESSION DANS LE DSM-5 ET LA CIM10	26
TABLEAU 2. –	COMPARAISON DES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DES TROUBLES ANXIEUX DANS LE DSM-IV ET LA CIM10	28
TABLEAU 3. –	TABLEAU RÉSUMANT LES FACTEURS DE RISQUE DE LA DÉPRESSION ANTÉNATALE	44
TABLEAU 4. –	SYNTHÈSE DES ÉTUDES DE PRÉVALENCE SUR L'UTILISATION DES ADS DURANT LA GROSSESSE.....	60
TABLEAU 5. –	SYNTHÈSE DES FACTEURS DE RISQUE DU DIABÈTE GESTATIONNEL.....	86
TABLEAU 6. –	SYNTHÈSE DES FACTEURS DE RISQUE DE LA DÉPRESSION POSTPARTUM.....	95
TABLEAU 7. –	SYNTHÈSE DES ÉTUDES SUR L'ASSOCIATION ANTIDÉPRESSEURS ET DIABÈTE.....	104
TABLEAU 8. –	SYNTHÈSE DES ÉTUDES SUR L'ASSOCIATION ANTIDÉPRESSEUR ET DÉPRESSION POSTPARTUM.....	110

Liste des figures

FIGURE 1. –	MÉCANISME D'ACTION DES AD.....	68
FIGURE 2. –	COHORTE DES GROSSESSES DU QUÉBEC : STRATÉGIE DE LIAISON DES BASES DE DONNÉES.....	122
FIGURE 3. –	SCHÉMA RÉCAPITULATIF DE L'ÉTUDE 2.....	139
FIGURE 4. –	SCHÉMA RÉCAPITULATIF DE L'ÉTUDE 3.....	150

Liste des sigles et abréviations

ACD	Association Canadienne du Diabète
ACOG	American Congress of Obstetrics Gynecologists
AD(s)	Antidépresseur — Antidepressant
AOGQ	Association des Obstétriciens Gynécologues du Québec
ATC	Antidépresseur tricyclique
BMI	Body Mass Index
CAI	Commission d'Accès à l'Information
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CES-D	Center for Epidemiological Studies-Depression scale
CGQ	Cohorte des Grossesses du Québec
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Confidence Interval
CIDI	Entrevue Diagnostique Internationale Composite
CIHR	Canadian Institute of Health Research
CIM	Classification International des Maladies
DG	Diabète Gestationnel
DPP	Dépression Postpartum
DSM	Manuel Diagnostique et Statistique des maladies mentales
DT2	Diabète de type 2
ECR	Essai Clinique Randomisé
EDI	earliest calendar date of GDM occurrence
EPDS	Échelle de Dépression Périnatale/postpartum d'Edinburg
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FPN	Faible Poids à la Naissance
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
GEE	Équation d'estimation généralisée
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HGPO	Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
HR	Hazard Ratio
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IC	Intervalle de Confiance
ICD	International Classification Disease
IMAO	Inhibiteur de MonoAmine Oxydase
IMC	Indice de Masse Corporel
ISQ	Institut de la Statistique du Québec
ISRN	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Noradrenaline

ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la sérotonine
ISRSN	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la sérotonine et de la Noradrénaline
MED-ECHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MELS	Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement Supérieur
NET	Noradrenalin Transporter
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPV	Negative Predictive Value
OR	Odds Ratio
PPD	Postpartum Depression
PPV	Predictive Positive Value
QPC	Quebec Pregnancy Cohort
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RCIU	Restriction de Croissance Intra-Utérine
RCT	Randomized Clinical Trial
RQRM	Reseau Québécois de Recherche sur le Médicament
RR	Risque Relatif
SCID	Structured Clinical Interview for DSM
SD	Standard Deviation
SES	Socio-Economic Status
SERT	Serotonin Transporter
SNRI	Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor
SOGC	Société des Obstétriciens Gynécologues du Québec
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TCA	Tricyclic Antidepressant
TDAH	Troubles du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TEC	Thérapie Electro-Convulsive
TOC	Trouble Obsessif compulsif
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive
WHO	World Health Organisation

Audaces fortunat juvat.

*À mes parents, Hermine Agboton et Pierre Dandjinou pour leur soutien indéfectible.
À mon fils, Noam pour la lumière que tu apportes dans ma vie.
Merci pour tout, je vous dédie cette thèse.*

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire « Médicaments et Grossesse » du centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire CHU Sainte-Justine sous la direction du Professeur Anick Bérard.

Je tiens à exprimer ma très vive reconnaissance à ma Directrice de recherche, Docteure Anick Bérard pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, me permettant ainsi d'effectuer ce travail de recherche dans les meilleures conditions. Je la remercie également d'avoir accepté la direction de ces travaux durant lesquels elle m'a offert sa confiance, son soutien et ses conseils. A ses côtés, j'ai énormément appris sur la recherche scientifique mais je me suis aussi enrichie au niveau personnel de ses valeurs humaines que sont l'amour du travail bien fait, l'intégrité et la persévérance.

Mes remerciements vont également à l'endroit de Madame Odile Sheehy. Je voudrais la remercier pour le rôle qu'elle a joué dans mon accueil et mon intégration au sein du Laboratoire de Dre Bérard. Odile tu es la boussole du laboratoire et grâce à tes précieux conseils et ta disponibilité j'ai pu découvrir et m'améliorer dans la connaissance des bases de données et l'utilisation des logiciels statistiques et mener à bien mes projets de doctorat.

Je souhaiterais remercier tous les collègues et étudiants du Laboratoire du Dre Bérard pour l'accueil, les conseils statistiques et épidémiologiques, la bonne ambiance et le soutien moral : Flory Muanda Tsobo, Takoua Boukhris, Fatiha Karam, Jessica Gorgui, Maxim Lemelin, Sonia Chaabane, Christelle Berthold, Lydie Kamdem, Yessica Haydee Gomez et Jinping Zhao.

Je voudrais aussi remercier mon comité consultatif, Dre Claudine Laurier et Dr David Williamson pour avoir accepté de m'accompagner durant ces années, pour les conseils avisés et pertinents concernant mes projets de doctorat et leur disponibilité à mes réunions de comité.

Un grand merci aux organismes subventionnaires qui m'ont permis d'avoir des bourses pour mener à bien ces travaux de Doctorat, le Réseau québécois de Recherche

sur les Médicaments (RQRM), le laboratoire AbbVie, la faculté de pharmacie, la FESP, Teratology society et ISPE.

Mes remerciements vont à l'endroit du Dr Anne Gayot ainsi que tous les professeurs qui m'ont accompagné au cours de mon parcours académique et m'ont donné envie de faire de la recherche.

Je voudrais chaleureusement remercier mes parents et ma sœur Roxane pour leur soutien moral inconditionnel, Ness pour tes encouragements et le support et Noam pour la motivation que tu me donnes, ainsi que tous mes amis de Montréal et d'ailleurs pour leur soutien et leur accompagnement, et ceci malgré la distance pour certains.

Chapitre 1 — Introduction

La santé mentale de la mère constitue un enjeu important de santé publique à l'échelle planétaire.(1) La dépression maternelle est considérée comme une maladie mentale dont la prévalence est estimée à 20 % chez les femmes en âge de procréer(2) et varie entre 5-15 % chez les femmes enceintes(3, 4). La dépression maternelle est souvent concomitante à des troubles anxieux, qui sont très fréquents et dont la prévalence est estimée entre 15-23 %.(5, 6) La prévalence de la dépression maternelle est variable en fonction des régions du monde et des conditions socio-économiques.(7) Elle serait plus élevée dans les pays en voie de développement et chez les femmes dont les revenus sont faibles ou qui sont issues de milieux défavorisés(7). Ainsi, une étude réalisée récemment en Colombie-Britannique avec les registres provinciaux, qui a défini le statut socio-économique des femmes en se basant sur le revenu familial a rapporté que les femmes ayant les plus bas statuts socio-économiques ont 46 % plus de chance d'avoir 20 visites chez le médecin en lien avec leur dépression dans l'année avant la grossesse comparativement aux femmes avec un statut socio-économique moyen (odds ratio ajusté [aOR] = 1,46 ; 95 % IC : [1,15, 1,86]).(8)

La dépression maternelle non traitée est définie par une dépression qui n'est pas prise en charge par les méthodes pharmacologiques et non pharmacologiques existantes. La dépression maternelle non traitée peut avoir de sévères répercussions sur la santé de la mère, du nouveau-né, la relation mère-enfant et la vie familiale.(9) Les conséquences associées à une dépression maternelle non traitée pour la mère sont entre autres des

problèmes d'alimentation liés à la perte d'appétit ou la boulimie et une faible prise de poids. On observe également une sédentarité, un suivi obstétrical inadéquat, des troubles anxieux et de l'humeur en postpartum, la dépression postpartum, des habitudes de vie à risque (alcool, tabagisme et drogues) et un risque suicidaire (10, 11). Chez l'enfant à naître, on note aussi de nombreux risques associés la dépression non traitée durant la grossesse à savoir la prématurité, le faible poids à la naissance, les troubles affectifs, anxieux, les troubles du comportement et la dépression(12-14). Sachant que la prématurité, le faible poids à la naissance et la restriction de croissance utérine sont des causes majeures de mortalité et morbidité infantiles et sont aussi associés à des troubles du neuro-développement(15-17), la dépression maternelle doit être diagnostiquée, surveillée et traitée de façon adéquate durant la grossesse(18).

Cependant la dépression maternelle reste encore sous diagnostiquée durant la grossesse et sous-traitée(19, 20). En effet, aucun consensus n'existe par rapport au dépistage précoce de la dépression maternelle durant la grossesse et en postpartum(19). Une étude réalisée aux USA a montré que seuls 40 % des cas de dépression maternelle durant la grossesse sont détectés et que seuls 50 % de ces cas diagnostiqués reçoivent une forme de traitement.(21) Par ailleurs, la prise en charge de la dépression durant la grossesse reste un challenge pour les médecins et les femmes notamment lorsqu'un traitement pharmacologique est préconisé. La mise en place ou la poursuite d'un tel traitement durant la grossesse nécessite de faire un choix éclairé basé sur la balance bénéfice-risque entre les risques associés à un traitement ou l'absence d'un traitement

pour le fœtus et les bienfaits d'une médication afin de préserver une bonne santé mentale de la mère.(18)

Dans l'arsenal thérapeutique disponible pour la prise en charge de la dépression/anxiété maternelle, il existe des traitements pharmacologiques et des traitements non pharmacologiques.(22) Cependant, malgré l'efficacité démontrée des méthodes non pharmacologiques, les antidépresseurs (ADs) occupent une place prépondérante. Une étude réalisée aux USA a rapporté que parmi les méthodes de traitement de la dépression maternelle disponibles durant la grossesse, les ADs étaient les plus utilisés avec une proportion de 39 % des femmes de l'échantillon qui ont rapporté les utiliser.(21) De même, dans la dernière enquête nationale sur la santé mentale maternelle en postpartum au Canada (2018-2019), 61 % des mères interrogées ayant un diagnostic de dépression ont déclaré utiliser un AD seul ou en combinaison avec une méthode non pharmacologique.(23) Ils sont donc de plus en plus utilisés chez les femmes en âge de procréer (24, 25) en raison de la prévalence de la maladie et de la facilité d'accès à ce mode de traitement. De ce fait, étant donné que 45 % des grossesses sont non planifiées (26) et que 17-31 % des femmes aux USA rapportent également avoir eu au moins deux grossesses non planifiées (27), un nombre de plus en plus élevé de fœtus se retrouvent exposés aux ADs involontairement durant la grossesse. De nombreuses études ont été entreprises afin d'évaluer les effets de la prise d'un AD durant la grossesse sur la santé du fœtus, du nouveau-né et du jeune enfant. A date, les ADs ont été associés à une augmentation du risque de fausses couches (28), d'anomalies congénitales notamment cardiaques (29), d'insuffisance pondérale à la naissance, de prématurité (29), de pré-

éclampsie (30), d'hypertension pulmonaire persistante (31-33) et de syndrome de sevrage néonatal (34). Plus récemment les effets à long terme ont été investigués et ils augmenteraient les anomalies neurodéveloppementales (35) telles que les troubles du spectre de l'autisme (36-40) et le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (41-43). Cependant, même si la santé de la mère durant la grossesse est une priorité, très peu d'études (44) se sont intéressées aux risques associés à l'utilisation d'un AD sur la santé de la mère et ceci d'autant plus que la médication s'avère indispensable pour certaines femmes durant la grossesse.(45) En effet, une minorité de femmes durant la grossesse aurait un type de dépression sévère, qui nécessiterait une médication antidépressive pour maintenir l'état de santé mentale de la mère.(46)

Des études publiées dans la littérature notamment des travaux réalisés par notre groupe de recherche ont montré une association entre l'utilisation gestationnelle des ADs et le risque d'hypertension gestationnelle et de pré-éclampsie (47-50). Nos travaux viennent en complément de ces études et s'intéressent particulièrement au diabète gestationnel et à la dépression postpartum, deux complications fréquentes de la grossesse.

Cette thèse de doctorat a pour but d'étudier les risques maternels associés à l'utilisation des ADs durant la grossesse et plus spécifiquement le diabète gestationnel et la dépression du postpartum. Pour répondre à cet objectif, la thèse sera organisée en 3 volets. Le premier volet va consister à déterminer la prévalence de l'utilisation des ADs durant la grossesse et la prévalence de la dépression maternelle et de l'anxiété sur la période allant de 1998 à 2015. Cette étude vient combler le manque de données actuelles

sur l'utilisation des ADs et la dépression qui surviennent durant la grossesse. De plus, cette étude permet également grâce aux données longitudinales disponibles pour 17 années de suivi d'apprécier l'application des lignes directrices qui ont été mises en place au cours de cette période de temps et de détecter des tendances qui n'ont pas encore été mises en évidence. Le deuxième volet va permettre d'étudier l'association entre la prise des ADs durant la grossesse et le diabète gestationnel, car très peu d'études existent sur ce sujet et la plupart des études disponibles ont été faites dans la population générale et les résultats sont encore à ce jour conflictuels. Le troisième volet s'intéressera à l'efficacité d'un traitement par ADs durant la grossesse sur le risque de dépression postpartum. En effet, 23 % des femmes ayant donné naissance à un enfant au Canada entre 2018 et 2019 déclarent souffrir de dépression postpartum et 32 % de ces femmes reçoivent une médication pour la dépression ou l'anxiété. De plus, parmi les femmes n'ayant pas déclaré avoir une dépression postpartum, 10 % d'entre elles reçoivent une médication antidépressive depuis l'accouchement.(23) Cependant, de nombreuses femmes reçoivent aussi un traitement par ADs durant la grossesse mais aucune étude ne s'est intéressée à l'efficacité de ce traitement en prévention de la dépression postpartum et ceci dans un contexte où l'efficacité des ADs serait remise en cause par certaines études dans la population générale.

Chapitre 2 — Revue de littérature

Ce chapitre qui nous permet d'introduire le sujet est divisé en quatre parties. La première partie sera consacrée à une description complète de la dépression/anxiété maternelle et de sa prise en charge. Dans la deuxième partie, nous nous intéressons aux ADs qui sont les médicaments étudiés dans cette thèse et notre exposition dans les différentes études réalisées. Nous présenterons de façon détaillée, les différents types d'AD et leur utilisation. La troisième partie présente les issues étudiées dans cette thèse à savoir le diabète gestationnel et la dépression postpartum. La quatrième partie fera le point des données disponibles dans la littérature sur les associations étudiées dans cette thèse, d'une part l'association entre l'utilisation des ADs durant la grossesse et le risque de diabète gestationnel et d'autre part entre l'utilisation des ADs et le risque de dépression postpartum.

2.1. Les troubles dépressifs et de l'anxiété chez la mère

Les troubles dépressifs font partie de la catégorie des troubles de l'humeur qui sont caractérisés principalement par une perturbation de l'humeur et peuvent être accompagnés d'autres perturbations mentales et somatiques. Selon le manuel diagnostique et statistique des maladies mentales, 5e version DSM-5, les trois troubles de l'humeur les plus fréquents sont la dépression majeure, le trouble dépressif persistant et le trouble bipolaire.(51)

Les troubles anxieux constituent un ensemble de troubles psychologiques et sont souvent concomitants de la dépression maternelle. Selon le DSM-5, les troubles anxieux regroupent sept troubles que sont la phobie spécifique, le trouble d'anxiété généralisé, le trouble d'anxiété sociale, le trouble panique, l'agoraphobie, le trouble d'anxiété de séparation et le mutisme sélectif.(51) Dans la thèse, la dépression maternelle et les troubles anxieux sont étudiés ensemble.

2.1.1. Définitions

La dépression est un trouble mental qui se caractérise par la présence de tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration. (51) On peut regrouper sous le terme de dépression, deux troubles qui répondent à ces critères à savoir la dépression majeure et le trouble dépressif persistant.

La dépression majeure ou dépression majeure unipolaire se caractérise par la survenue d'un ou plusieurs épisodes dépressifs qui se manifeste par la présence d'au moins 1 des deux symptômes principaux que sont une humeur dépressive ou la perte d'intérêt ou de plaisir dans la plupart des activités pour une période de deux semaines consécutives, et ceci durant toute la journée A ceci, il faut rajouter la présence d'au moins 4 sur 7 des symptômes suivants : perte ou gain de poids significatif, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue ou perte d'énergie, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirant), diminution de l'aptitude à

penser ou à se concentrer, pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider. La maladie est classée en légère, modérée et sévère en fonction du nombre de symptômes principaux et secondaires qui sont présents. (51)

Une autre classification internationale, Classification internationale des maladies, 10e version (CIM-10) est aussi en vigueur et se base sur des critères similaires pour classer les différents degrés de sévérité de la maladie (52). À l'origine le DSM a été développé à des fins de recherche et le CIM était plus adapté à la clinique mais aujourd'hui les deux classifications sont utilisées dans la pratique clinique.(53) Cependant le DSM-5 est plus utilisé en Amérique du Nord. Les différences entre les deux classifications et les degrés de sévérité sont présentés dans le tableau 1. Au cours d'une vie, le patient peut développer un épisode isolé mais peut aussi avoir des épisodes récurrents de durée variable. Il faut savoir que plus le nombre d'épisodes augmente plus la personne est à risque de refaire un épisode dans le futur. Il existe une autre forme de dépression dite mineure qui se caractérise par la présence de moins de 4 symptômes durant deux semaines et qui ne répond pas de ce fait à la définition de la dépression majeure. La dépression mineure est aussi fréquente mais n'est pas souvent diagnostiquée.(51)

Le trouble dépressif persistant ou dysthymie est un trouble dépressif qui se distingue de la dépression majeure par la durée de l'épisode (au moins pendant deux ans et presque toute la journée) et par la sévérité de la maladie. (54) Contrairement à la dépression majeure qui peut se présenter sous des degrés de sévérité différents, la dysthymie est souvent un trouble dépressif léger. Elle se manifeste par une humeur déprimée chronique et par la présence

d'au moins deux des symptômes suivants : perte d'appétit, augmentation excessive de l'appétit (hyperphagie), insomnie, hypersomnie, faible niveau d'énergie, fatigue, faible estime de soi, difficulté à se concentrer ou à prendre des décisions, et sentiment d'impuissance. Les épisodes dépressifs peuvent être entrecoupés de période asymptomatique d'une durée maximale de deux mois.

Tableau 1. – Comparaison des critères de diagnostic de la dépression dans le DSM-5 et la CIM10

	DSM-5	CIM-10 (code F.32)
Durée minimale	2 semaines	2 semaines
Symptômes/Critères essentiels/majeurs	1. Humeur dépressive 2. Perte d'intérêt ou de plaisir Présence d'au moins 1 des symptômes toute la journée, presque tous les jours.	1. Humeur dépressive 2. Perte d'intérêt ou de plaisir 3. Fatigue ou perte d'énergie Présence d'au moins 2 des symptômes toute la journée, presque tous les jours.
Autres symptômes/Critères	Présence d'au moins 4 symptômes (sur un total de 7) : 3. Perte ou gain de poids significatif 4. Insomnie ou hypersomnie 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur 6. Fatigue ou perte d'énergie 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer 9. Pensées de mort récurrentes,	Présence d'au moins 2 critères mineurs (sur un total de 7) : 4. Inappétence, perte de poids 5. Trouble du sommeil 6. Baisse de l'estime de soi et de la confiance en soi 7. Attitude morose, pessimiste face à l'avenir 8. Sentiment de culpabilité /dévalorisation 9. Baisse de la concentration/attention 10. Idées suicidaires

	idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider	
Degré de sévérité (la corrélation des degrés de sévérité entre DSM-V et CIM-10 est approximative)	<ul style="list-style-type: none"> – Léger = ≥ 1 essentiel et 4 autres – Moyen = ≥ 6 symptômes dont au moins 1 essentiel – Sévère = ≥ 7 symptômes dont au moins 1 essentiel 	<ul style="list-style-type: none"> – F32.0 : léger = ≥ 2 majeurs et 2 mineurs – F32.1 : moyen = ≥ 2 majeurs et 3-4 mineurs – F32.2 : sévère = 3 majeurs et 4-5 mineurs + idées suicidaires – F32.3 : sévère avec symptômes psychotiques

Note : DSM-5, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux version 5 ; CIM -10, Classification internationale des maladies ;

Les troubles anxieux constituent un ensemble de troubles psychologiques dont les symptômes sont notamment une anxiété excessive, un sentiment de peur, des inquiétudes et des comportements d'évitement.(51) Des changements sont apparus entre le DSM-IV et le DSM-5 concernant la classification des troubles anxieux. Le DSM-IV regroupait six entités que sont le trouble anxieux généralisé, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété sociale, la phobie spécifique, le trouble obsessionnel compulsif et l'état de stress. Ces entités sont aussi reprises dans la CIM. Le tableau 2 présente le comparatif entre les définitions du DSM-IV et la CIM. Dans le DSM-5 publié en 2013, le trouble obsessionnel compulsif et l'état de stress post-traumatique ont été retirés de la liste des troubles anxieux. Le trouble d'anxiété de séparation et le mutisme sélectif ont été rajoutés dans les troubles anxieux. Dans le cadre de la thèse, la définition des troubles anxieux du DSM-IV sera considérée. Les définitions des troubles anxieux selon le DSM-IV et la CIM-10 sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2. – Comparaison des critères de diagnostic des troubles anxieux dans le DSM-IV et la CIM10

DSM-IV	CIM-10
Troubles anxieux généralisés	
Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois et concernant un certain nombre d'évènements ou d'activités (tels que le travail ou les performances scolaires).	Anxiété généralisée et persistante qui ne survient pas exclusivement ni même de façon préférentielle dans une situation déterminée.
Trouble panique	
Elle associe les critères suivants : – attaques de paniques récurrentes et inattendues – au moins une des attaques s'est accompagnée pendant un mois (ou plus) de l'un (ou plus) des symptômes suivants : Crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique Préoccupations à propos des implications possibles de l'attaque ou bien de ses conséquences Changement de comportement important en relation avec les attaques.	Attaques récurrentes d'anxiété sévère (attaques de panique), ne survenant pas exclusivement dans une situation particulière ou dans des circonstances déterminées, et dont la survenue est, de ce fait, imprévisible.
Trouble d'anxiété sociale	
Peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance pendant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante.	craint d'être dévisagé par d'autres personnes entraînant un évitement des situations d'interaction sociale. Elle peut s'accompagner d'une perte de l'estime de soi et d'une peur d'être critiqué.
Phobie simple ou spécifique	
Peur persistante et intense de caractère irraisonné ou bien excessif, déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou une situation spécifique. Il existe de nombreuses phobies spécifiques dont certaines	Phobies limitées à des situations très spécifiques comme la proximité de certains animaux, les endroits élevés, les orages, l'obscurité, les voyages en avion, les espaces clos, l'utilisation des toilettes publiques, la prise de certains aliments, les

<p>peuvent devenir très invalidantes selon le contexte familial, social ou professionnel.</p>	<p>soins dentaires, le sang ou les blessures. Bien que limitée, la situation photogène peut déclencher, quand le sujet y est exposé, un état de panique comme dans l'agoraphobie ou la phobie sociale.</p>
<p>Troubles obsessionnels compulsifs</p>	
<p>Existence soit d'obsessions soit de compulsions :</p> <ul style="list-style-type: none"> – obsessions définies par des pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées, et entraînent une anxiété ou une détresse importante. Le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions ; – compulsions définies par : Des comportements répétitifs (par exemple laver ses mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (par exemple prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible. 	<p>Trouble caractérisé essentiellement par des idées obsédantes ou des comportements compulsifs récurrents. Les pensées obsédantes sont des idées, des représentations ou des impulsions faisant intrusion dans la conscience du sujet de façon répétitive et stéréotypée. Les comportements et les rituels compulsifs sont des activités stéréotypées répétitives.</p>
<p>État de stress post-traumatique</p>	
<p>Le sujet a été exposé à un événement traumatique dans lequel les deux éléments suivants étaient présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le sujet a vécu, a été témoin de, a été confronté à, un événement durant lequel des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés, ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lequel son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée ; – la réaction du sujet à l'évènement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur. 	<p>Ce trouble constitue une réponse différée ou prolongée à une situation ou à un événement stressant (de courte ou de longue durée), exceptionnellement menaçant ou catastrophique et qui provoquerait des symptômes évidents de détresse chez la plupart des individus.</p>

NB : chez l'enfant, un comportement désorganisé ou agité peut se substituer à ces manifestations.	
---	--

Note : DSM-IV, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux version IV ;
CIM -10, Classification internationale des maladies ;

2.1.2. Épidémiologie

2.1.2.1. Prévalence mondiale de la dépression/anxiété

De nombreuses études ont évalué la prévalence de la dépression durant la grossesse et de la dépression périnatale (durant la grossesse et en incluant la première année postpartum selon le DSM-5) en général. Certaines études ont exclusivement évalué la dépression majeure et d'autres fournissent une mesure combinée de la dépression majeure et mineure. Selon les études publiées, essentiellement des revues systématiques et des méta-analyses (7, 55-58), la prévalence de la dépression majeure varie entre 7-16 % avec des valeurs plus élevées autour de 25 % pour les pays à faibles et moyens revenus ou chez les femmes immigrantes issues de pays à faibles et moyens revenus(7, 55, 56). Une étude de Gavin et al (2005), qui s'intéressait à la dépression mineure et majeure a reporté une prévalence entre 6,5 % et 12,9 % pour les deux troubles combinés.(57) La même étude reporte que la prévalence de la dépression majeure uniquement varierait entre 1,0 % et 5,6 %. Dans la méta-analyse la plus récente de Woody *et al*,(56) (2017) il est estimé que la prévalence de la dépression périnatale varie entre 11,9 % et 16 %.

Dans la population générale les femmes sont deux fois plus à risque de dépression comparées aux hommes.(59) Les études montrent aussi que les femmes enceintes ont une prévalence dépression qui est quasi-similaire ou légèrement supérieure à la prévalence rapportée chez les femmes en dehors de la grossesse. Une étude de Vesga-Lopez et al a rapporté que la prévalence de la dépression était de 8,4 % chez les femmes qui étaient

enceintes au moment de l'étude ou dans les 12 mois précédents, 9,3 % chez les femmes en postpartum et 8,1 % chez les femmes non enceintes. (60)

Les troubles de l'anxiété seraient 2 à 3 fois plus prévalents que les autres troubles mentaux tels que les troubles de l'humeur.(61) La littérature rapporte que les troubles de l'anxiété sont 1,2 à 6,8 fois plus prévalents chez les femmes que chez les hommes.(62) Les troubles de l'anxiété bien que prévalents durant la grossesse ont été plus récemment étudiés, comparés à la dépression maternelle. Les troubles anxieux seraient plus prévalents durant la grossesse que chez les femmes non enceintes de même âge (39 % vs 15 %).(63) La prévalence des troubles anxieux durant la grossesse serait estimée entre 15 et 23 %.(5, 6) Dans une méta-analyse récente basée sur 26 études où les troubles de l'anxiété ont été diagnostiqués par des entretiens cliniques structurés durant la grossesse et en postpartum, Fawcett et al. rapporte une prévalence de 20,7 % (IC 95 % 16,7-25,4).(61) Des études rapportent aussi une grande variabilité des troubles anxieux en fonction des régions du monde. On rapporte par exemple, une prévalence de l'ordre de 10 % au sud de Londres, une prévalence de 26,5 % au Qatar et de 41 % en Amérique centrale.(63) Une méta-analyse récente, basée sur 10 études et incluant 3918 femmes a également évalué la prévalence conjointe de la dépression et de l'anxiété durant la grossesse et rapporte une prévalence de 9,3 % (IC 95 % 4,0-14,7).(64)

2.1.2.2. Prévalences au Canada et au Québec

Très peu d'études existent pour la prévalence de la dépression périnatale au Canada et spécifiquement au Québec. Une étude de Gotlib (1989) réalisée à London (Ontario) a rapporté que 10,2 % des femmes enceintes de l'échantillon répondaient aux critères diagnostiques de la

dépression.(65) Une autre étude de Bowen *et al* (2011) faite sur un échantillon des participants de l'étude « 'Feeling in Pregnancy and Motherhood Study » (FIP), une étude longitudinale sur la dépression anténatale et postnatale réalisée sur 1,050 femmes en Saskatchewan a montré que 8,2 % des caucasiennes souffraient de dépression anténatale comparativement à 31,2 % des femmes aborigènes.(66)

En 1995, une étude de Seguin *et al* (67) réalisée au Québec a recruté deux groupes femmes enceintes caucasiennes, les unes avec un statut socio-économique faible et les autres avec un statut socio-économique élevée. L'étude a montré que 20 % (n=46) des femmes avec un statut socio-économique élevé développaient la dépression durant la grossesse comparativement à 46,9 % (n=98) chez les femmes avec un statut socio-économique faible. En utilisant la cohorte des grossesses du Québec, (n=289 688 grossesses) Bérard *et al* (68) ont trouvé une prévalence de dépression postnatale de 6,8 %.

La prévalence des troubles anxieux durant la grossesse au Canada a fait l'objet de peu d'études. La revue de littérature a permis d'identifier 2 études. La première étude est une étude prospective, qui a été réalisée à Vancouver (Colombie-Britannique) entre 2007-2010 sur un échantillon de 310 femmes recrutées lors des visites médicales de grossesse. La prévalence des troubles anxieux durant la grossesse a été évalué à 15,8 % dans cette étude.(69) Une deuxième étude réalisée à Montréal (Québec) au centre des naissances de l'hôpital Saint-Luc du centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM), avec un échantillon de 83 femmes recrutées au 2e trimestre de grossesse. Cette étude a montré que 15,1 % des femmes de l'échantillon étaient cliniquement anxieuses.(70)

2.1.3. Facteurs de risque de la dépression maternelle durant la grossesse

Les facteurs de risque de la dépression maternelle sont connus et ont été documentés dans de nombreuses études.(71, 72) Il ressort de ces études que le facteur de risque avec l'impact le plus important est l'historique de dépression chez la future mère. Cependant, l'âge de la mère, l'historique de troubles anxieux et la présence d'obésité et/ou de diabète sont également des facteurs importants à prendre en compte. Nous présenterons les facteurs de risque associés à la dépression maternelle en fonction de la taille de leur effet et en donnant un résumé synthétique des études qui existent dans le tableau 3.

L'historique maternel de dépression

Il est rapporté que l'historique de dépression avant la grossesse est un facteur de risque fortement associé au risque de dépression prénatale.(71-73) Bien que de nombreuses études ont étudié cette association, la revue systématique de Lancaster et al (72) publiée en 2010 rapporte que très peu d'études ont regardé l'association historique de dépression et le lien avec la dépression durant la grossesse exclusivement. La plupart de ces études s'intéressent au postpartum ou combinent antepartum et postpartum. Cette revue systématique inclut 57 études et rapporte que seulement 6 études ont spécifiquement regardé l'association historique de dépression avec la dépression durant la grossesse et a trouvé une association moyenne. Il n'y avait pas assez d'études et l'information était manquante pour certaines études, pour étudier l'association en analyse multivariée. De plus, une étude de Dietz (2007) a rapporté que 56,7 % des femmes enceintes dans leur cohorte ont un historique de dépression.(74) Une autre étude de Raisänen et al (2014), réalisée avec les données du registre finlandais des naissances et les données des services médicaux dispensés à l'hôpital (1996-2010) et incluant 511 938

femmes, rapporte quant à elle que 46,9 % ayant une dépression durant la grossesse ont également un historique de dépression avant la grossesse.(71) Cette étude montre également que les antécédents de dépression avant la grossesse sont le facteur de risque le plus associé avec la dépression durant la grossesse avec un rapport de cote ajusté — OR = 22,36 (IC 95 % : 20.86-23.98) pour les femmes avec antécédents comparativement aux femmes n'ayant pas d'antécédents de dépression. Cependant, une étude antérieure de Rich Edwards (2006) dans une cohorte de 1662 femmes, réalisée aux États-Unis rapporte une association ajustée pour l'âge — OR = 4,07 (IC 95 % : 3,76-4,40) pour les femmes avec une dépression diagnostiquée et/ou traitée avant la grossesse comparativement à celles sans antécédent de dépression.(75) Une étude de Castro (2016) réalisée au Brésil, sur des femmes enceintes recrutées au 2e trimestre dans les cliniques d'obstétrique, a trouvé un rapport de côtes OR = 11,32 (IC 95 % : 4,80-26,26) pour l'association en analyse univariée entre les femmes avec un historique de dépression comparativement à celles sans antécédent.(76) Cette étude montre aussi que la magnitude de l'association ne varie pas en fonction du trimestre de grossesse. Pour l'analyse multivariée, l'OR rapporté est de 11,12 (IC à 95 % : 4,38-28,22). Une autre étude transversale datant de 2016, réalisée sur un échantillon de 209 femmes enceintes, à Alfenas (Brésil) rapporte un OR ajusté plus faible de 5,24, IC 95 % : 2,32-11,84 pour les femmes avec un antécédent de maladie mentale comparées à celles n'ayant pas d'antécédents.(77)

L'anxiété

Il est admis que l'anxiété est un facteur de risque de la dépression.(78) Il a été démontré dans la population générale que la dépression et l'anxiété sont souvent concomitantes avec 60 % des individus atteints de dépression majeure qui souffrent aussi d'anxiété. Dans la revue systématique de Lancaster (72) basée sur 11 études et incluant 4696 sujets, une association de magnitude moyenne à large a été observée entre l'anxiété et la dépression maternelle durant la grossesse. Une autre étude réalisée dans un hôpital public au Bangalore en Inde et incluant 280 femmes enceintes a rapporté que la présence d'anxiété gestationnelle chez les femmes doublait leur risque de dépression prénatale comparativement aux femmes non anxieuses (aOR =2,02, IC 95% : 1,13-3,59). (79) Une étude réalisée sur un échantillon de 421 femmes enceintes recrutées dans une clinique d'obstétrique en Australie de juin à décembre 2003 a rapporté que les femmes qui avaient un historique de dépression/anxiété étaient plus à risque de dépression prénatale que les femmes sans historique de dépression/anxiété (OR=3,25, IC 95% : 1,49-7,10). (80)

Grossesse non planifiée ou non désirée

En ce qui concerne les grossesses non planifiées, selon l'étude de Lancaster(72), il existe une association de type modérée entre les grossesses non planifiées et le risque de dépression maternelle. Une méta-analyse récente basée sur 10 études de type longitudinales et transversales et incluant aussi bien des études de pays développés et en voie de développement (81) montre que 21 % des femmes avec une grossesse non planifiée ont également une dépression maternelle. La même étude rapporte que les femmes avec une grossesse non désirée sont deux fois plus à risque de développer la dépression maternelle durant la grossesse

(OR =2,24, IC 95 % : 1,88-2,68) et en postpartum (OR =2,49, IC 95 % : 1,50-4,13). Ces résultats sont similaires à ceux publiés récemment par une étude transversale faite en Éthiopie sur un échantillon de 527 femmes (OR=2,39, IC 95% :1,20-4.76).(82)

Violence physique ou sexuelle

Une association de type faible à modérée en analyse multivariée, entre les violences domestiques et le risque de dépression anténatale a été observée dans la revue systématique de Lancaster en se basant sur 7 études.(72) De même une étude, (83) basée sur 128 femmes enceintes a montré que des antécédents de violence dans l'année précédant la grossesse, double le risque d'être diagnostiquée avec une dépression. Une méta-analyse récente, qui s'est intéressée à l'association entre les violences maternelles et le risque de dépression postpartum a montré que les femmes ayant subi des violences sont deux fois plus à risque de dépression postpartum (OR = 2,04 ; IC 95 % : 1,72-2,41). Cette étude a également exploré les différents types de violences et rapporte les OR suivants : violence sexuelle (OR = 1,56 ; IC 95 % : 1,35-1,81), violence émotionnelle (OR = 1,75 ; IC 95 % : 1,61-1,89), violence physique (OR = 1,90 ; IC 95 % : 1,36-2,67), violence domestique (OR = 2,05 ; IC 95 % : 1,50-2,80) et violence durant l'enfance (OR = 1,59 ; IC 95 % : 1,34-1,88). Par ailleurs, une autre revue systématique et méta-analyse par Howard et al(84), réalisée à partir de 67 études montre une association statistiquement significative avec un risque de dépression postnatale augmenté de 3 fois chez les femmes exposées aux violences domestiques de leur partenaire, comparativement aux femmes qui n'ont pas subi de violences domestiques. (OR =3,1 ; IC 95 % : 2,7-3,6).

Le stress et les conditions de vie

Le stress et les évènements stressants de la vie ont été aussi associés dans la littérature au risque de dépression maternelle.(85) Dans la revue systématique de Lancaster et al. (72), 18 études ont été incluses et ces études montrent une association modérée entre les évènements stressants de la vie et la dépression anténatale en analyse multivariée. Par ailleurs, une étude transversale faite en Éthiopie sur un échantillon de 527 femmes montre que le risque de dépression anténatale est doublé chez les femmes ayant eu des évènements stressants comparativement à celles qui n'en ont pas eu. (OR=2,04, IC 95% :1,01-4.11)(82)

Obésité

L'obésité se définit comme le fait d'avoir un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m².(86) Lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 35 kg/m², il s'agit d'une obésité sévère. On considère que l'individu a un poids normal lorsque l'IMC se situe entre 18,5 et 24,9 kg/m². Entre les valeurs cibles de 25 et 30 kg/m², l'individu est considéré en surpoids. Dans la littérature, l'obésité est bien décrite comme étant un facteur de risque de la dépression maternelle. Dans Molyneaux et al(87), une revue systématique et méta-analyse incluant 62 études, une population à l'étude de 540 373 femmes et couvrant la période de 2000 à 2013, une association statistiquement significative est rapportée. En effet, les femmes souffrant d'obésité ont un risque augmenté de dépression prénatale (OR =1,43, IC 95 % : 1,27-1,61) et de dépression postnatale (OR =1,30, IC 95 % : 1,20-1,42) respectivement. Dans une autre méta-analyse de Ippino et al(88) réalisée dans la population générale, il a été démontré qu'il existe une relation bidirectionnelle entre l'obésité et la dépression.

Diabète

Dans la littérature, il a été rapporté une relation bidirectionnelle entre le diabète de type 2 et la dépression(89). Dans l'étude de Raisanen(71), un état prédiabétique n'est pas associé à une augmentation du risque de dépression durant la grossesse (OR =1,10 IC 95 % : 0,93-1,31) ; en revanche, le diabète gestationnel (GDM) est associé à une augmentation de 29 % du risque de dépression chez les femmes avec GDM comparativement aux femmes sans GDM. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés dans une précédente étude (90) qui montrait une association entre le diabète pré-gestationnel ou gestationnel durant la grossesse et la dépression périnatale. Une augmentation du risque de dépression maternelle de 85 % a été rapportée chez les femmes avec diabète comparativement aux femmes non-diabétiques. (OR =1,85, IC 95 % : 1,45-2,36).

Parité

L'association entre la parité et le risque de dépression n'est pas rapportée de manière consistante dans la littérature. La revue de littérature de Lancaster (72) rapporte que les études réalisées n'ont pas démontré une relation statistiquement significative entre la parité et la dépression maternelle. Cependant dans l'étude de Raisänen (71), une association de type modérée a été démontrée entre le fait d'être nullipare et le risque de dépression maternelle. Les femmes nullipares seraient 21 % plus à risque de dépression maternelle comparativement aux femmes ayant déjà eu des enfants (OR = 1,21, IC 95 % 1,12-1,30).

Antécédent de fausses couches/avortements planifiés

Les données actuelles sont concordantes et suggèrent que les fausses couches et les avortements augmentent de façon modeste le risque de dépression pour une grossesse suivante. Dans l'étude de Raisänen (71), les auteurs ont trouvé une augmentation du risque de dépression suite à une fausse couche de 10 % (OR ajusté 1,09 IC 1,00-1,18) et de 14 % suite à un avortement planifié (OR ajusté 1,14 IC 1,04-1,18). Dans une étude réalisée sur des données collectées en Chine(91), les résultats sont similaires pour les avortements planifiés (OR 1,21 IC 1,03-1,43) et plus élevés en ce qui concerne les fausses couches (OR 2,03 IC 1,51-2,73).

Travail, éducation, revenus

Le statut socio-économique est mesuré par les variables sociodémographiques comme le statut d'emploi, l'éducation et les revenus. Les femmes vivant dans les conditions les plus défavorisées, à savoir les personnes sans emploi ont le risque le plus augmenté.(92) Cependant, dans la revue systématique qui inclus 5 études sur le statut socio-économique, le lien avec la dépression maternelle n'est pas démontré.(72) Dans une étude réalisée avec les données de la Montreal Prematurity Study(93), une cohorte prospective ayant permis de collecter les informations sur la prématurité chez 5337 femmes ayant accouché dans 4 grandes maternités de Montréal de 1999 à 2004, le statut d'emploi de la mère a été associé à une augmentation du risque de dépression maternelle. Dans cette étude, en utilisant un modèle de régression logistique ajusté pour les variables démographiques, les variables socio-économiques et le style de vie, les auteurs ont démontré que les femmes qui ont arrêté de travailler durant la grossesse ont un risque augmenté de dépression anténatale de 61 %, et les femmes au foyer un risque augmenté de 46 % et ceci en comparaison aux femmes qui continuent de travailler. La même

étude rapporte aussi que le niveau d'éducation est un facteur protecteur et que plus il est élevé moins la femme est à risque de dépression. Dans cette étude on rapporte aussi que les femmes qui ont déclaré avoir un manque de revenus sont 30 % plus à risque de dépression durant la grossesse que celles qui n'ont pas rapporté un manque de revenus. L'étude montre également que plus le revenu augmente moins la femme est à risque de dépression maternelle. De plus, les femmes qui ne bénéficient pas d'un support social en dehors du travail ont un risque multiplié par 4 comparativement aux femmes ayant un support social (aOR=4,47, IC 95% 3,35-5,63). Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans une étude prospective, basée sur les données du projet Viva, réalisé dans la banlieue de Boston et ayant recruté des femmes enceintes (N=1662) lors de leur première visite médicale dans des cliniques d'obstétriques.(80) Cette étude rapporte aussi que plus les revenus sont élevés et plus la femme bénéficie d'un support social moins elle a de risque d'avoir une dépression anténatale. Des résultats similaires pour le statut d'emploi et le manque de revenus ont été rapportés dans d'autres contextes(82, 94) notamment en Éthiopie dans une étude réalisée chez des femmes enceintes recrutées lors des visites médicales dans la clinique d'obstétrique d'un hôpital de référence.

Statut marital

Les résultats de la littérature sont concluants sur le fait que les femmes qui vivent sans partenaire sont plus à risque de dépression maternelle durant la grossesse. Ceci s'explique par le fait qu'elle ne bénéficie pas de l'aide et du support que le partenaire pourrait fournir dans cette période sensible. Ainsi dans l'étude de Raisanen(71) réalisée en Finlande avec le registre des naissances, on observe une augmentation du risque de dépression maternelle durant la grossesse si la femme vit seule contrairement à une femme vivant en couple. Le risque est

augmenté de 63 %. De même, une étude réalisée aux USA dans la région de Boston rapporte des résultats similaires (aOR=2,16, IC 95% : 1,13-4,12) mais largement inférieurs à ceux rapportés par l'étude réalisée à Montréal avec les données du projet Montreal Prematurity Study. Cette dernière étude rapporte qu'une femme célibataire et vivant seule a 14 fois plus de risque de développer une dépression anténatale qu'une femme vivant en couple ou mariée.

Tabagisme

Les évidences ne sont pas concluantes en ce qui concerne l'association tabagisme durant la grossesse et dépression maternelle selon la revue systématique de Lancaster(72). Cependant, l'étude de Raisänen (71) rapporte les femmes qui arrêtent de fumer au premier trimestre et celles qui continuent au-delà du premier trimestre de grossesse ont respectivement un risque augmenté de 57 % et 67 % comparativement aux femmes non fumeuses. Dans une étude réalisée à Montréal sur les données de la Montreal Prematurity Study, le tabagisme chez les fumeuses a été associé à une augmentation de 44 % du risque de dépression prénatale comparativement aux femmes qui ne fument pas.(93) Dans une méta-analyse publiée récemment qui s'intéresse au tabagisme chez la femme enceinte et la dépression postpartum(95), les auteurs montrent que le tabagisme double le risque de dépression postpartum (OR : 2,32 IC 1,92-2,81).

Âge maternel

Dans la littérature les études sur l'âge maternel et le risque de dépression maternelle sont non concordantes comme rapportée dans la revue systématique.(72) Cependant de nombreuses études dont l'étude de Raisänen(71) réalisée avec le registre finlandais des

naissances (n=511 938) démontre que le risque de dépression est augmenté chez les adolescentes et chez les femmes d'un âge plus avancé. Les résultats rapportés par cette étude sont les suivants, pour les femmes âgées de moins de 19 ans le risque est augmenté de 58 % comparativement aux femmes entre 20 et 29 ans. De même pour les femmes âgées de 30 à 39 ans et de 40 et plus, le risque est respectivement augmenté de 19 % et de 61 %.

Tableau 3. – Tableau résumant les facteurs de risque de la dépression anténatale

Facteurs de risque potentiels de la dépression maternelle durant la grossesse	OR ajustés avec IC 95 %	Références	Présent dans la CGQ
Caractéristiques socio – démographiques et style de vie de la mère			
Âge maternel	<=19 aOR : 1,58 (1,38-1,81) 20-29 1,00 30-39 aOR : 1,19 (1,11-1,28) =>40 aOR : 1,65 (1,41-1,94)	Raisanen, 2014 (71)	oui
Statut marital	Vivant seule vs mariée aOR : 1,63 (1,48-1,79) Vivant seule vs mariée aOR : 14,74 (10,23-21,22) Vivant seule vs mariée aOR : 2,16 (1,13-4,12)	Raisanen, 2014 (71) Fall, 2013 (93) Rich-Edwards, 2006 (75)	oui
Grossesse non planifiée	OR : 2,24 (1,88-2,68) OR : 2,39 (1,20-4,76)	Abajobir, 2016 (81) Bisetegn, 2016 (82)	non
Violence physique ou sexuelle	OR : 2,04 (1,72-2,41) OR : 3,10 (2,7-3,6)	Jesse, 2005 (83) Howard, 2013 (84)	non
Le stress et les conditions de vie	OR : 2,04 (1,01-4,11)	Bisetegn, 2016 (82)	non
Statut d'emploi	Personnes ayant arrêté de travailler aOR : 1,61 (1,26-2,04) Femmes au foyer aOR : 1,46 (1,10-1,94) Femmes au foyer aOR : 2,57 (1,21-5,46)	Fall, 2013 (93) Fall, 2013 (93) Ayele, 2016 (94)	non
Education	Niveau universitaire vs niveau collège OR : 0,71 (0,53-0,96) Niveau lycée vs niveau collège OR : 0,47 (0,34-0,66)	Fall, 2013 (93)	non
Revenus	Revenu familial <15 000 \$ 1,00 <30 000 \$ aOR : 0,55 (0,41-0,73)	Fall, 2013 (93)	non

	<\$50 000 aOR : 0,34 (0,26-0,45) <\$80 000 aOR : 0,18 (0,13-0,25) >80 000 \$ aOR : 0,13 (0,09-0,19) Revenu familial <20 000 \$ aOR : 1,25 (0,69-2,26) 20001-40000 aOR : 1,37 (0,75-2,52) 40001-70000 aOR : 0,81 (0,51-1,37) >70 000 1,00	Rich-Edwards, 2006 (75)	
Tabagisme	aOR : 1,44 (1,13-1,84) Tabagisme après le 1 ^{er} trimestre aOR : 1,67 (1,53-1,81) Arrêt durant le 1 ^{er} trimestre aOR : 1,57 (1,38-1,80)	Fall, 2013 (93) Raisanen, 2014 (71)	non
Comorbidités et historique médical de la mère			
Historique de dépression maternelle avant la grossesse	aOR : 22,36 (20,86-23,98) aOR : 4,07 (3,76-4,40) aOR : 11,12 (4,38-28,22) aOR : 5,24 (2,32-11,84)	Raisanen, 2014 (71) Rich-Edwards, 2006 (75) Castro, 2016 (76) MM de Jesus, 2016 (96)	oui
Historique de troubles anxieux	aOR : 2,02 (1,13-3,59) OR : 3,25 (1,49-7,10)	Sheeba, 2019 (79) Rich-Edwards, 2006 (75)	oui
Obésité	OR : 1,43 (1,27-1,61)	Molyneaux, 2014 (87)	oui
Diabète	OR:1,85 (1,45-2,36)	Khozimannil, 2009 (90)	oui
Parité	OR:1,21 (1,12-1,30)	Raisanen, 2014 (71)	oui
Antécédent de fausses couches	aOR : 1,09 (1,00-1,18) OR : 2,03 (1,51-2,73)	Raisanen, 2014 (71) Gong, 2013 (91)	oui
Avortements planifiés	aOR : 1,14 (1,04-1,18) OR : 1,21 (1,03-1,43)	Raisanen, 2014 (71) Gong, 2013 (91)	oui

Note : aOR, Odds Ratio ajusté ; CGQ : Cohorte des Grossesses du Québec ;

2.1.4. Méthodes de dépistage et de diagnostic

La détection de la dépression maternelle se fait par les méthodes de dépistage et/ou de diagnostic de la maladie. Le dépistage de la dépression majeure n'est pas systématique durant la période périnatale et se fait à l'aide de tests autoadministrés. Le dépistage a pour objectif d'identifier de façon précoce la présence d'une condition avant que les signes ou les symptômes spécifiques n'apparaissent. À l'heure actuelle, il n'y a pas une harmonisation en ce qui concerne le dépistage de la dépression maternelle. (97) Les lignes directrices au Canada (98) basées sur deux revues systématiques notamment une revue systématique et méta-analyse réalisée par the Canadian Task Force on Preventive Health Care (99, 100) qui n'ont pas démontré un réel intérêt du dépistage notamment en termes de réduction de la prévalence de la dépression maternelle et en termes de coûts liées au traitement durant la grossesse ne recommande pas le dépistage universel de routine chez les femmes enceintes, à l'opposé des recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (101) au royaume uni et de US preventive task force (102) et de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) aux USA (103) par exemple qui précisent que le dépistage peut être universel à condition que la prise en charge soit effective notamment en termes de diagnostic et de traitement adapté. Cependant, the United Kingdom National Screening Committee (UKNSC) ne recommande pas un dépistage universel à l'instar des lignes directrices canadiennes. (104) Le dépistage universel ne serait pas bénéfique selon des évidences disponibles à l'heure actuelle et surtout entraînerait une détection d'un grand nombre de faux positifs qui recevraient un traitement inadéquat.

En pratique, il n'y a pas d'harmonisation entre les différentes provinces du Canada en ce qui concerne le dépistage et notamment le moment du dépistage et le processus. (105) Ce dépistage varie en fonction du programme de chaque province. Les dossiers prénataux sont utilisés et permettent de faire un suivi durant la grossesse et dans les 6 semaines postpartum. Cependant, les évidences sont encore peu cohérentes et peu disponibles. De plus en raison des conséquences liées à la dépression maternelle, une revue systématique (105) est en cours pour actualiser les données et va déterminer si le dépistage universel est utile chez les femmes enceintes et en postpartum.

Le dépistage de la dépression maternelle se fait à l'aide de questionnaires validés. Certains tests de dépistage sont spécifiques à la période périnatale et d'autres sont également utilisés dans la population générale. Les tests génériques utilisés également durant la période périnatale sont nombreux. On compte parmi eux, le Beck Depression Inventory (106), le Patient Health Questionnaire (107), l'Hospital Anxiety and Depression Scale. (108) Dans les populations périnatales, cependant, les outils les plus largement utilisés et validés sont l'EPDS (109) et le Postpartum Depression Screening Scale (PDSS) (110). Les deux sont de brefs questionnaires d'auto-évaluation à remplir entre 5 et 10 minutes. En plus de ces outils spécifiques, l'utilisation du test de Whooley (QSP-2) (111) qui consiste en deux brèves questions de recherche de cas est aussi recommandée.

Dans le cas où le dépistage est positif, il est conseillé d'établir un diagnostic par un entretien dirigé pour confirmer la maladie. Le diagnostic du médecin psychiatre ou clinicien est basé sur une interview semi-structurée administrée à la patiente et l'identification de ses

symptômes à l'aide du DSM 5 et du jugement du clinicien ; il s'agit de l'entrevue clinique structurée pour DSM, SCID (1995). Il existe aussi d'autres entrevues entièrement structurées, pour classer la dépression majeure dans la recherche, telles que l'Entrevue Diagnostique Internationale Composite (CIDI ; Robins et coll., 1988), qui peuvent être administrés par des intervieweurs non cliniciens ; The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI ; Lecrubier et coll., 1997 ; Sheehan et coll., 1997) est également une entrevue structurée, de format réduit et rapide à administrer. Les différentes entrevues diagnostiques sont généralement considérées comme équivalentes pour la classification de la dépression majeure en recherche, mais une étude récente a montré que ces différentes entrevues ne classent pas la dépression majeure de façon identique et que les entrevues entièrement structurées sont moins performantes.(112) Le médecin peut aussi avoir recours à des analyses de sang et d'autres examens complémentaires pour établir de façon définitive son diagnostic.(113, 114)

Un des inconvénients des questionnaires autoadministrés est le nombre élevé de faux positifs(115) qui dans une démarche de dépistage de routine entraînerait des coûts engendrés inutilement. Une étude de Thombs *et al* a montré que l'utilisation des questionnaires autoadministrés en raison des seuils de dépistage qui sont utilisés identifie beaucoup de faux positifs et surestiment la prévalence de la dépression, comparativement aux interviews semi-dirigées réalisées par un clinicien pour poser le diagnostic.(115) Cette étude ajoute aussi que les outils de dépistage de la dépression surestiment plus la prévalence dans les populations à faible prévalence réelle que dans les populations à forte prévalence réelle ; ceci se produit parce que la classification erronée des non-cas comme faux positifs est plus élevée dans les populations à faible prévalence et seulement minimalement compensée par le nombre de faux négatifs

détectés dans ces populations par le test de dépistage. De ce fait, même les populations avec une faible prévalence en réalité semblent avoir une prévalence élevée en fonction de la limite supérieure du seuil de dépistage utilisé.(115) De plus, une revue récente(116) sur 69 méta-analyses publiées sur la prévalence de la dépression, incluant 81 estimations de prévalence, a montré seulement 10 % des estimations de prévalence étaient fondées exclusivement sur des études primaires qui utilisaient des interviews dirigées pour classer la dépression, et seulement la moitié d'entre elles étaient limitées à des interviews dirigées validées. Ceci met en avant les limites des prévalences rapportées dans la littérature et basées sur des tests de dépistage. Même si ces tests de dépistage sont moins coûteux et faciles à mettre en place comparativement aux entrevues dirigées par un clinicien, ils ne sont pas adaptés pour estimer des prévalences. En conséquence, ils contribuent à donner des estimations fausses des prévalences réelles aux chercheurs et aux décideurs et surtout contribuent au surdiagnostic de la dépression dans la population. Ce sur- diagnostique a pour conséquence un étiquetage inapproprié ainsi que la consommation inutile de ressources en soins de santé et de traitements non indiqués et potentiellement nocifs pour les patients.(115, 116)

2.2. La dépression maternelle non traitée

2.2.1. Définition et prévalence

Dans la littérature, il a été longtemps admis que la grossesse est un état qui protégerait contre la dépression.(117) Cependant, les études récentes montrent que les femmes enceintes sont autant à risque de dépression que les femmes en dehors de la grossesse ; (60) La grossesse est une période de vulnérabilité et de changements hormonaux, physiologiques, physiques et

psychiques et notamment une augmentation du stress. De plus, la grossesse partage un certain nombre de symptômes avec la dépression notamment les insomnies en fin de grossesse, la fatigue et de ce fait masque les symptômes de la dépression chez certaines femmes. En raison de cette croyance et du stigma lié la dépression, de nombreuses femmes n'ont pas recours aux services de santé pour gérer leur dépression durant la grossesse. Par conséquent, la dépression maternelle est sous-diagnostiquée et sous-traitée durant la grossesse.(118)

À l'heure actuelle, il est difficile de quantifier la prévalence de la dépression non traitée durant la grossesse. Il est indispensable de rappeler qu'on entend par dépression non traitée, une dépression qui n'est ni prise en charge par une psychothérapie ou un traitement par AD. Dans une étude réalisée en 2003, sur un échantillon de 3472 femmes enceintes et dépistées avec le Center for Epidemiological Studies-Depression scale (CES-D), Marcus *et al* rapportent que 20 % des femmes de l'échantillon présentent des symptômes dépressifs. Sur ces 689 (20 %) femmes avec dépression, 86 % d'entre elles ne reçoivent aucune forme de traitement pour la dépression. (119) De même dans une étude de Scholle et al, il est rapporté que sur les 72 femmes déprimées incluses dans l'étude, 21 femmes soit 29 % des femmes n'ont pas cherché à bénéficier d'une aide pour leur dépression. (120) Beaucoup de femmes ne cherchent pas à recevoir un traitement pour la dépression durant la grossesse et s'exposent, elles et leur fœtus, aux risques associés à la dépression maternelle non traitée.

2.2.2. Dépression maternelle non traitée et risques pour le fœtus/l'enfant

De nombreuses études dont des revues systématiques et méta-analyses (12-14, 121-124) ont évalué les risques pour le nouveau-né suite à une exposition in utero à la dépression

maternelle non traitée, notamment les risques de prématurité, de faible poids à la naissance (FPN) et de restriction de croissance intra-utérine (RCIU). Les résultats restent controversés ; la méta-analyse la plus récente (7), réalisée sur 23 études, rapporte une augmentation du risque de prématurité (<37 semaines ; OR, 1,56 ; IC 95 %, 1,25-1,94 ; 14 études ; I2, 39 %) et de FPN (<2500 g ; OR, 1,96 ; IC 95 %, 1,24-3,10 ; 8 études ; I2, 48 %). Cette étude qui semble mieux ajuster pour le biais de confusion lié à l'utilisation des ADs trouve cependant, des résultats similaires aux précédentes méta-analyses (13, 14). Grote *et al* rapportent aussi un risque augmenté pour la RCIU (OR, 1,45 ; IC 95 %, 1,05-2,02).(13)

Il est reconnu que la dépression maternelle non traitée peut favoriser un environnement intra-utérin non favorable au développement d'une grossesse.(125) Les évidences (126) concernant le risque d'avortement spontané suite à une exposition in utero à la dépression maternelle sont moins concluantes. Cependant une étude de 2007 (126), rapporte une augmentation de 1,6 du risque d'avortement spontané suite à une dépression maternelle. Ainsi, le risque absolu d'avortement spontané chez une femme souffrant de dépression et non traitée reste minime.

Des effets néonataux tels que les admissions aux unités de soins néonataux intensifs (124), des scores Apgar faibles, des retards de croissance ont aussi été rapportés de façon inconsistante dans la littérature. (122, 123) De même, des effets à plus long terme tels que les difficultés de tempérament durant l'enfance, une augmentation de deux fois le risque de désordres psychiatriques, une augmentation de cortisol chez les enfants nés de femmes déprimées. (122, 123, 127) Une augmentation du risque de dépression chez l'enfant, l'adolescent et dans la vie adulte (OR, 1,28 ; IC 95 %, 1,08-1,51) est aussi rapporté dans la littérature. (127-130)

2.2.3. Dépression maternelle non traitée et risques maternels associés

La dépression maternelle non traitée durant la grossesse a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature. Elle a été à plusieurs reprises associée de façon statistiquement significative à des issues durant la grossesse, des risques obstétricaux à l'accouchement et des risques durant le postpartum. (122, 123)

Les issues adverses qui surviennent durant la gestation et qui sont documentées dans la littérature sont les saignements durant la grossesse (131) la résistance des artères utérines (présence de notch utérin) qui est souvent associée à une RCIU ou de l'hypertension gestationnelle. (132) Le risque d'hypertension gestationnelle et de pré-éclampsie (133) a fait l'objet de plus d'études même si les évidences restent limitées. (132, 134, 135) Dans une méta-analyse publiée en 2015, Hu et al trouve une association entre la dépression périnatale et la pré-éclampsie. Cette méta-analyse basée sur 5 études incluant au total 3979 participantes a rapporté une augmentation statistiquement significative du risque de pré-éclampsie chez les femmes avec la dépression maternelle comparativement aux femmes non déprimées (OR = 1,63, IC 95 %, 1,32 - 2,02) ;

En ce qui concerne les risques obstétricaux lors de l'accouchement, deux études ont démontré une augmentation du risque d'accouchement pas césarienne ou à l'aide de forceps en lien avec la dépression maternelle, Chung et al (OR = 1,28, IC 95 %, 1,04 -1,51) (136) et Hu et al (RR = 1,24 ; IC 95 %, 1,14 -1,35) (133). En postpartum, les risques liés à une dépression durant la grossesse sont les risques de suicide, de dépression postpartum et des difficultés durant l'allaitement.

La dépression durant la grossesse est un facteur de risque pour les pensées suicidaires (137, 138) durant la grossesse et le risque de suicide durant la grossesse et en postpartum.(139) Il est admis que le risque de suicide est rare, environ 4/10000 aux USA mais les suicides représentent 20 % des décès maternels en postpartum et 60 % de ces femmes ayant commis des tentatives de suicide ont des antécédents de troubles psychiatriques. De même, les femmes déprimées sont aussi à risque de commettre un infanticide en postpartum. (140, 141)

La dépression durant la grossesse est le plus grand prédicteur de la dépression postpartum chez la mère (142), d'où l'importance de pouvoir diagnostiquer et traiter la dépression maternelle durant la grossesse. Les conséquences d'une dépression postpartum ont des répercussions sur la mère, sur le lien mère-enfant et à plus long terme sur le développement émotionnel et cognitif ainsi que la gestion des interactions sociales chez l'enfant. (143)

Il est aussi démontré dans la littérature que la dépression maternelle réduirait le désir de vouloir allaiter chez la mère. (14) Dans Figueiredo *et al* (144), une forte corrélation a été trouvée entre un score EPDS élevé au premier trimestre de grossesse et la volonté de faire de l'allaitement maternel exclusif. Dans une étude de cohorte prospective sur 1436 participantes, Fairlie *et al* (145) ont trouvé que les femmes avec des troubles dépressifs sont deux fois plus à risque de planifier un allaitement artificiel (OR 1,92, IC 95 % 1,11 — 3,33) durant la grossesse comparativement aux femmes non déprimées même si après l'accouchement il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le type d'allaitement pratiqué, chez ces deux groupes de femmes.

2.3. Prise en charge et traitement de la dépression maternelle

2.3.1. Lignes directrices pour le traitement de la dépression maternelle

La prise en charge (PEC) de la dépression maternelle durant la grossesse et en période postpartum a fait l'objet de lignes directrices dans certains pays développés notamment le Canada et les États-Unis. Une publication récente (146) a fait une synthèse des recommandations en fonction des lignes directrices des différents pays et a montré que la plupart des lignes directrices concordent à l'exception de quelques différences. ACOG, Association College of Gynecologists and Obstetricians dans ses lignes directrices(18) propose trois algorithmes pour les cliniciens afin d'adapter le traitement de la femme déprimée : 1) les femmes déprimées avant la grossesse et sous traitement AD ; 2) les femmes enceintes et déprimées et traitées avec les ADs ; et 3) les femmes enceintes souffrant de dépression et utilisant des ADs.

Durant la grossesse, les lignes directrices notamment celles établies par le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (147) recommandent un traitement initial par la psychothérapie pour les dépressions légères à modérées et un traitement par ADs pour les dépressions sévères ou résistantes à un traitement non pharmacologique. ACOG, quant à elle recommande la psychothérapie ou les ADs en traitement initiale et indépendamment de la sévérité de la dépression. Des études ont montré l'efficacité des méthodes non pharmacologiques dans la prise en charge de la dépression maternelle (148-150)

En ce qui concerne l'arrêt d'un traitement AD durant la grossesse, les guidelines sont concordantes et ne recommandent pas un arrêt brusque des ADs durant la grossesse même si

les études montrent qu'une grande majorité de femmes arrêtent l'AD au premier trimestre en raison des risques pour le fœtus. (146, 151) Les femmes enceintes traitées avec des ADs, qui souhaitent arrêter le traitement, doivent être évaluées pour le risque de rechute, les antécédents de tentatives de suicide et la sévérité de la dépression même si elles sont sans manifestation clinique, avant de réduire progressivement le médicament. L'arrêt de l'AD se fait progressivement, après un traitement de consolidation de 4-6 mois, suite à la disparition des symptômes.

La prise en charge de la dépression postpartum est similaire à la dépression durant la grossesse, avec une psychothérapie pour les dépressions légères à modérées en traitement initial et l'utilisation des ADs pour les dépressions sévères selon les critères DSM 5 ou résistantes aux traitements initiaux par ADs. (146) La majorité des lignes directrices ne recommandent pas l'arrêt du traitement du traitement en fin de grossesse, et ceci malgré le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né. Cependant, peu d'études existent sur l'arrêt progressif des ADs et surtout durant la grossesse et en postpartum.

Durant la grossesse et en postpartum et selon le CANMAT, les molécules à privilégier sont la sertraline et le citalopram en raison des risques faibles de passage dans le lait maternel et de la disponibilité de données sur son efficacité pour traiter la dépression du postpartum. (152) Cependant, la paroxétine est à éviter surtout au premier trimestre de grossesse en raison du risque potentiel de malformations cardiaques. (153) La fluoxétine aussi n'est pas conseillée en raison de sa longue demi-vie et du fait que la molécule s'accumule dans le plasma des nouveau-nés.

Les lignes directrices rappellent que le choix du traitement doit être personnalisé, notamment ACOG précise que le choix d'un ISRS ou ISRNA ou des deux, doit être adapté au profil de la patiente. (18) Les lignes directrices recommandent également que pour un choix adéquat du traitement, la prise de décision doit être basée sur le profil de la femme notamment ses antécédents psychiatriques, ses symptômes dépressifs, les précédents traitements, ses comorbidités et la présence d'un support familial. (146) Une étude a montré que 52 % des femmes avaient beaucoup de difficultés à se décider à utiliser les ADs durant la grossesse. (154) Selon cette étude, les limites à l'utilisation des ADs durant la grossesse sont (1) la difficulté à évaluer la balance bénéfice-risque liée à la santé maternelle et à celle de l'enfant, (2) le manque d'information de haute qualité, (3) les influences externes négatives et (4) les réactions émotionnelles liées à la prise de décision. La prise de décision peut être assistée à l'aide d'un outil d'aide à la prise de décision en ligne qui est accessible pour les femmes et qui a montré des résultats intéressants dans les études réalisées au Canada (155) et au Royaume-Uni. (156) Ces études ont notamment montré que l'outil d'aide à la décision est utile dans un contexte de soin non spécialisé (suivi par un médecin généraliste), car il réduit davantage les conflits décisionnels que les soins cliniques seuls et les conseils donnés par le médecin traitant.

2.3.2. Méthodes non pharmacologiques

Plusieurs méthodes non pharmacologiques existent et ont été utilisées dans le cadre de la dépression périnatale et ont montré une certaine efficacité. Il s'agit entre autres des méthodes de psychothérapie (157) telles que la thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie interpersonnelle, l'activation comportementale, la psychoéducation, la thérapie de

soutien, la thérapie de résolution de problèmes et la thérapie psychodynamique. Ces méthodes sont recommandées pour les dépressions légères à modérées et ont montré une certaine efficacité chez les femmes appartenant à un groupe à risque de dépression : (1) femmes avec antécédents de dépression, (2) femmes avec un statut socio-économique faible (revenus faibles, chômage, niveau d'éducation faible...), (3) femmes ne bénéficiant pas d'un soutien familial suffisant. (148, 149) D'autres méthodes alternatives existent telles que, la thérapie électroconvulsive (158), la stimulation magnétique transcranienne (159), la luminothérapie (160) et la pratique d'exercices physiques. (161, 162) La thérapie électroconvulsive et la stimulation magnétique transcranienne sont moins utilisées en grossesse.

Les méthodes de psychothérapie malgré leur efficacité et le peu d'effets indésirables associés restent peu utilisées ; (148, 149, 163-166) ceci en raison (1) du délai d'action qui est plus long comparativement aux ADs avant de voir leur efficacité, (2) des coûts de traitements qui sont plus élevés et (3) le traitement demande la disponibilité d'un thérapeute et la volonté et l'engagement du patient.

2.3.3. Méthodes pharmacologiques : les Antidépresseurs

2.3.3.1. Épidémiologie des Antidépresseurs

Description générale

Les antidépresseurs (ADs) sont des médicaments de la famille des psychotropes, qui ont été découverts dans les années 1950. Ils sont principalement utilisés dans la prise en charge des maladies mentales, principalement la dépression majeure et l'anxiété mais ils peuvent être aussi utilisés pour des indications secondaires telles que les douleurs et les troubles du sommeil. Avec 350 millions de personnes atteintes de dépression dans le monde, les ADs sont de plus en plus utilisés et pour de longues durées aussi bien dans la population générale que durant la grossesse. (167)

Prévalence d'utilisation durant la grossesse

On estime que les ADs sont utilisées par une proportion de 2 à 13 % des femmes enceintes dans les pays développés (168, 169) et leur nombre augmente régulièrement. Les études existantes ont examiné la prévalence de l'utilisation d'ADs pendant la grossesse dans différents contextes et sont synthétisées dans le Tableau 4. Des études réalisées en Europe (170-174) ont rapporté une prévalence de 2-3 % tandis que des études au Canada (68, 175-177) et aux États-Unis (24, 168, 169, 178-181) ont rapporté une prévalence plus élevée autour de 4-10 %. Concernant les tendances, au Danemark, une étude de Jimenez et al (171) menée avec le registre des naissances danois montre une augmentation de l'utilisation des AD chez les femmes enceintes de 0,2 % en 1997 à 3,2 % en 2010. Une augmentation similaire de l'utilisation des AD a également été signalée par Petersen et al dans une étude britannique (173) réalisée au cours des années 1992-2006 (0,8 % à 3,3 %). Au Canada, les études réalisées avec la cohorte

de grossesses du Québec (68) (1998-2009) et le Centre manitobain des politiques de santé (176) (2001-2013) ont rapporté respectivement une forte augmentation, de 2,1 % à 4,3 % au Québec et de 3,9 % à 6,4 % au Manitoba. La plupart des études effectuées aux États-Unis ont également fait état d'une augmentation des estimations (la plupart d'entre elles se situant autour de 7 à 8 % [2005]), l'augmentation la plus élevée ayant été signalée par Cooper et al, la prévalence passant de 5,7 % en 1999 à 13,4 % en 2003. Cependant, une étude récente de Meunier et al publiée en 2013, avec des données de l'Enquête nationale sur les soins médicaux ambulatoires 2002-2010 et l'Enquête nationale sur les soins médicaux ambulatoires dans les hôpitaux a trouvé des estimations plus petites, la prévalence déclarée des ordonnances d'AD passant de 0,7 % (2002-2006) à 2,1 % (2007-2010). Dans une étude danoise couvrant la période de 1997 à 2016, Sun et al (182) rapporte une augmentation de la prévalence de 1997 (0,4 %) à 2011 (4,6 %) et une baisse entre 2011 et 2016 (3,1 %). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont les AD les plus fréquemment utilisés chez les femmes enceintes et les études concordent avec le fait qu'ils sont de plus en plus utilisés ; Wichman et al (181) aux États-Unis a signalé l'augmentation la plus abrupte de 0,44 % en 1993 à 6,6 % en 2007 et Colvin et al en Australie (183) a signalé une prévalence de 3,8 % pour la période 2002-2006. Andrade et al (184) ont signalé une prévalence ponctuelle de 5,4 % en 2013. De même, Zoega et al (174) ont rapporté une prévalence de 3,3 % pour les ISRS dans une étude multinationale, sur une période allant de 2008 à 2012. Aucune estimation actualisée de la prévalence de l'utilisation des AD pendant la grossesse n'a été fournie au cours des dernières années surtout dans le contexte canadien.

Tableau 4. – Synthèse des études de prévalence sur l'utilisation des ADs durant la grossesse

Auteurs	Devis d'étude	Période	Lieu	Source de données	Résultats Prévalence
Canada					
Bérard et al., 2017 (68)	Étude de cohorte	1998-2009	Québec	CGQ : Femmes enceintes assurées par la RAMQ médicaments	1998 : 2,1 % 2009 : 4,3 %
Ramos et al., 2007 (175)	Étude de cohorte	1998-2002	Québec	CGQ : Femmes enceintes assurées par la RAMQ médicaments	Prévalence au premier trimestre : 3,7 %
Leong et al., 2017 (176)	Étude de cohorte	2001-2013	Manitoba,	<i>The Manitoba Centre for Health Policy</i>	2001 : 3,9 %, 2013 : 6,4 %
Smolina et al., 2015 (177)	Étude de prévalence	2002-2011	Colombie-Britannique	Base de données PDR	3 %
États-Unis					
Alwan et al., 2011 (168)	Étude de prévalence	1998-2005	Arkansas, California, Georgia, et Iowa	"National Birth Defects Prevention Study"	1998: 2,5% 2005:8,1%
Cooper et al., 2007 (169)	Étude de prévalence	1999-2003	États-Unis	Tennessee Medicaid	1999:5,7% 2003:13,4% Prévalence de période : 8,7 %
Andrade et al., 2008 (178)	Étude de prévalence	1996-2005	États-Unis	Bases de données administratives automatisées issues de 7 plans de santé impliqués dans le <i>Heath</i>	1996 : 2,0 % 2004-2005 : 7,6 %

				<i>Maintenance Organization Research Network Center</i>	
Hanley et al., 2014 (179)	Étude de cohorte	2006-2011	États-Unis	Base de données : <i>the Truven Health MarketScan</i>	6,5%
Huybrechts et al., 2013 (24)	Étude de cohorte	2000-2007	États-Unis	Medicaid	8,1%
Meunier et al., 2013 (180)	Étude de prévalence	2002-2010	États-Unis	Enquête de santé : <i>2002 – 2010 National Ambulatory Medical et National Hospital Ambulatory Medical</i>	Les visites prénatales associées à la prescription d'un AD sont passées de 0,7 % en 2002-2006 à 2,1 % en 2007-2010
Wichman et al., 2008 (181)	Étude de prévalence	1993-2007	États-Unis	Base de données du département de gynécologie et obstétrique du <i>Mayo Clinic Medical Center</i>	Seulement ISRS : 1993 : 0,4 % 2007 : 6,6 %
<hr/>					
Europe					
Jimenez et al., 2013 (171)	Étude de prévalence	1997-2010	Danemark	Grossesses enregistrées dans <i>the Danish Birth Registry</i>	1997 : 0,2 % 2010 : 3,2 %
Ververs et al., 2006 (185)	Étude de prévalence	2000-2003	Pays-Bas	Dossiers médicaux et données de prescription de l'une des plus grandes compagnies d'assurance maladie néerlandaises <i>The VGZ Health Insurance Company</i>	1,8%

Bakker et al., 2008 (170)	Étude de prévalence	1995-2004	Pays-Bas	Base de données <i>The Interaction (Northern et Eastern Netherlands)</i>	ISRS : 1995 : 6/1 000 2004 : 18/1 000
Zoega et al., 2015 (174)	Étude de prévalence	2008-2012	Danemark, Islande, Norvège, Suède	Registres des naissances Base de données de prescriptions	ISRS 3.3 %
Petersen et al., 2011 (173)	Étude de prévalence	1992-2006	États-Unis	Base de données de <i>The Health Improvement Network (THIN), a Primary Care database</i>	1992 : 0,8 % 2006 : 3,3 %
Margulis et al., 2014 (172)	Étude de prévalence	1989-2010	Royaume-Uni	Grossesses enregistrées dans la base de données CPRD	1 ^{er} trimestre : 2,8 %
Charlton et al., 2015 (186)	Étude de prévalence	2004-2010	Danemark, Pays-bas, Italie, Pays de Galle, Royaume-uni	Bases de données nationales (SAIL, CPRD, registre danois, IADB.nl)	ISRS : 1,2 %-4,5 %
Sun et al., 2019 (182)	Étude de prévalence	1997-2016	Danemark	Registre national danois de prescriptions	Prévalence de période : 2,4 % 1997 : 0,4 % 2011 : 4,6 % 2016 : 3,1 %
Molenaar et al., 2020 (187)	Étude de prévalence	1999-2014	Pays-bas	PHARMO Registre néerlandais périnatal PRN	ISRS : 1999/2000 0,8 % 2013/2014 2,1 %
Australie					
Colvin et al., 2011 (183)	Étude de cohorte	2002-2006	Australie	Base de données administratives	ISRS : 3,8 %

Note : CGQ, Cohorte des Grossesses du Québec ; RAMQ, Régie de l'assurance maladie du Québec ; PDR, Perinatal data registry; ISRS Inhibiteurs de la recapture de la serotonine ; CPRD, Clinical practise research data

Facteurs prédictifs de l'utilisation chez la femme enceinte

De nombreux paramètres sont impliqués dans la décision d'une femme d'utiliser des ADs durant la grossesse. Dans la littérature, ces facteurs n'ont pas été beaucoup décrits. Les études (169, 171, 175, 188) portant sur ces prédictifs dont une réalisée au Québec, concordent sur presque tous les facteurs qui prédisent l'exposition aux ADs de la femme enceinte durant la grossesse à l'exception de quelques différences. La première étude (169) présentée est une étude de cohorte rétrospective sur 105 335 grossesses couvertes par le programme Medicaid du Tennessee pour les années 1999-2003. Cette étude rapporte qu'un âge maternel >25 ans (OR=2,04, IC 95% :1,94-2,14), la race blanche (OR=4,33, IC 95% :4,02-4,67) et un niveau d'études>12ans (OR=1,09 IC 95% :1,02-1,15) sont associées à une utilisation des ADs durant la grossesse. Ces caractéristiques concordent avec celles rapportées par Jimenez et *al* (171) en ce qui concerne l'âge. Jimenez et *al* rapporte aussi que la parité, un revenu faible, le tabagisme et un IMC élevé sont également des facteurs prédictifs. Cependant, Jimenez et *al* trouve dans son étude qu'un niveau d'éducation peu élevé est prédictif d'une utilisation d'ADs durant la grossesse contrairement à l'étude de Cooper et *al*. Par ailleurs une étude transversale (188) réalisée avec les données des enquêtes nationales sur la santé et la nutrition 2001-2012 (*National Health and Nutrition Examination Survey* ou NHANES) aux États-Unis rapporte les mêmes facteurs prédictifs (âge, diagnostic de dépression, niveau d'éducation et race blanche) en trouvant que le prédictif le plus associé est la race blanche (OR =3,1, IC 95 % : 1,95-4,56). L'étude de Ramos et *al* (175) a aussi trouvé qu'en plus de l'âge maternel avancé, le statut socio-économique faible (OR=1,41, IC 95% :1,29-

1,54) et la dépression avant et durant la grossesse, un nombre de prescripteurs supérieur à 2 (OR=3,92, IC 95% : 3,36-4,57) est associé à la prise d'un AD durant la grossesse.

2.3.3.2. Pharmacologie des ADs

Mécanisme d'action général des AD et classifications

La dépression résulte d'une part des altérations des transmissions neuronales au niveau des voies centrales noradrénergiques et sérotoninergiques et d'autre part des défauts de neurotransmissions dopaminergiques, cholinergiques, GABA-ergiques et glutamatergiques (récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique [NMDA]). C'est un processus qui met en jeu en plus des neuromédiateurs tels que la sérotonine, des molécules telles que les cytokines et les neuropeptides. (189, 190)

Les ADs sont de ce fait un ensemble de molécules dont le but est d'augmenter la concentration intra-synaptique de ces neuromédiateurs. Ils agissent en (1) inhibant la recapture présynaptique de la noradrénaline, de la sérotonine ou de la dopamine, en (2) réduisant la dégradation de ces neuromédiateurs et (3) en favorisant un blocage du récepteur post synaptique de la sérotonine et noradrénaline. (190)

Il existe 3 types de classifications pour les ADs, selon (1) leur structure chimique, (2) leurs propriétés biochimiques et enfin (3) leur activité thérapeutique.(191)

La classification selon l'activité thérapeutique est issue de la pratique clinique et a été proposée pour la première fois par Kielholz. (192) Elle est basée sur le fait que chaque AD a la possibilité d'agir sur les trois dimensions que sont l'humeur, l'anxiété et l'inhibition. Cette classification permet de déterminer si un AD a un profil plus psychotonique ou plutôt plus sédatif. (191) On distingue 3 groupes dans cette classification :

- les ADs psychotoniques : IMAO, viloxazine, désipramine, bupropion ; dans ce groupe peuvent se ranger la L-dopa et les agonistes dopaminergiques ;
- les ADs intermédiaires : imipramine, clomipramine, tianeptine, ISRS, venlafaxine, milnacipran. Le spectre thérapeutique des ADs intermédiaires varie selon les sujets et peut-être selon les posologies, se révélant plutôt sédatif ou plutôt psychotonique. La clomipramine est jugée psychotonique par certains auteurs et plutôt sédatif par d'autres ;
- les ADs anxiolytiques sédatifs : doxépine, amitriptyline, maprotiline, trimipramine, miansérine et mirtazapine.

La classification selon le mode d'action biochimique se fait en fonction des 4 propriétés principales des ADs à savoir les propriétés monoaminergiques, anticholinergiques, antihistaminiques et α -adrénergiques. (190, 191) Cette classification permet de distinguer les ADs qui sont sélectifs de certains récepteurs en particulier et explique aussi les effets indésirables liés à certains ADs. Par exemple, ceux qui ont une affinité pour le récepteur à l'histamine H₁ ont de fortes propriétés sédatives et pourraient également favoriser une prise de poids. Les ADs avec une forte affinité pour le récepteur H₁ sont la doxépine, la trimipramine, l'amitriptyline, la maprotiline, la miansérine, la mirtazapine et dans une moindre mesure, l'imipramine et la clomipramine. D'autres ADs sont dépourvus d'affinité pour les récepteurs H₁ comme la viloxazine, la tianeptine, les ISRS, la venlafaxine et le milnacipran. (190) La classification biochimique des ADs permet d'orienter le choix thérapeutique, prédire le profil thérapeutique et d'anticiper les effets indésirables. (190)

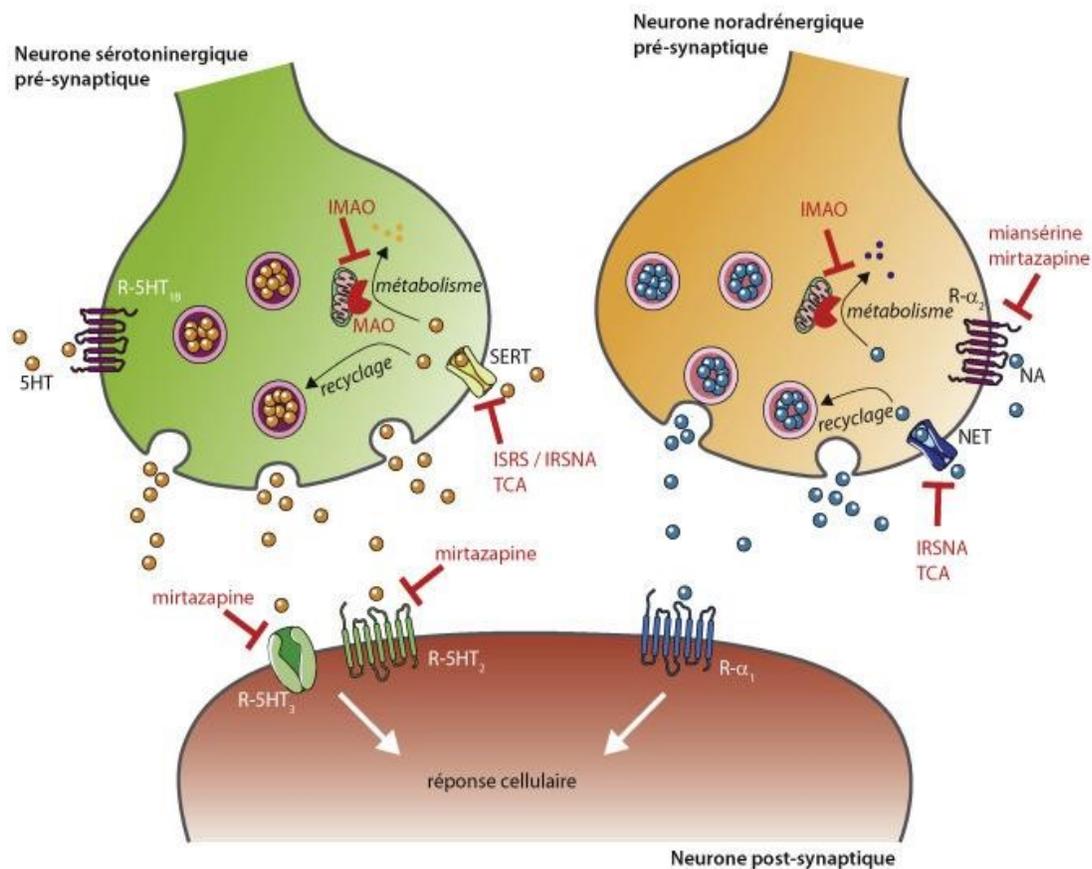
La classification chimique est la plus utilisée et est celle que nous adopterons pour la thèse. Les ADs sont regroupés en 5 classes selon la classification chimique :

- les ISRS agissent en inhibant la recapture de la sérotonine consécutive au blocage sélectif et de haute affinité du transporteur SERT. (189) De ce fait, le taux de sérotonine augmente dans la fente synaptique, ce qui amplifie l'action de la sérotonine sur tous les récepteurs. Par rapport aux TCA, ils ont une spécificité d'action sur le système sérotoninergique. (189, 190)
- les ISRN, les inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline regroupent trois ADs, le milnacipran, la venlafaxine et le duloxétine. Ils agissent à la fois sur les voies noradrénergiques (blocage du transporteur NET) et sérotoninergiques (blocage de SERT). (191) Ces ADs ont une efficacité semblable à celle des TCA, mais avec un meilleur profil de tolérance, car ils ont très peu d'effets cholinergiques. (190)
- les ATC, ADs tricycliques représentent un groupe d'AD homogène avec une structure caractéristique. (191) Ils inhibent les transporteurs membranaires de la recapture présynaptique de la noradrénaline (transporteur NET) et/ou de la sérotonine (transporteur SERT). Le blocage de la recapture neuronale des médiateurs permet leur accumulation dans la fente synaptique et amplifie ainsi leurs effets, notamment au niveau post-synaptique. (190) Les ATC ne sont pas des molécules sélectives, ils agissent aussi sur les récepteurs muscariniques M_1 , les récepteurs à l'histamine et les récepteurs α -

adrénergiques ceux qui leur confèrent des effets indésirables (effet sédatif, effet atropinique, prise de poids). (191)

- les IMAO, inhibiteurs des monoamines oxydases sont un ensemble de molécules qui ont en commun un même mécanisme d'action, qui passe par l'inhibition des enzymes monoamines oxydases responsables du catabolisme des monoamines, ce qui permet d'augmenter les concentrations synaptiques de dopamine, noradrénaline et sérotonine. Les deux isoformes A et B de la monoamine oxydase (MAO) diffèrent l'une de l'autre par leur affinité de substrat, la MAO-A dégradant préférentiellement la noradrénaline et la sérotonine, et la MAO-B dégradant la dopamine. (190)
- Les autres AD regroupent un ensemble de molécules utilisées dans la dépression mais qui ont des mécanismes d'action différents. On compte parmi ces molécules, le Bupropion qui est utilisé dans le sevrage tabagique et qui agit en inhibant la recapture de la sérotonine, noradrénaline et dopamine. (193)
On trouve aussi des molécules apparentées aux ATC, qui ont une efficacité comparable aux ATC mais qui sont dépourvus des effets indésirables anticholinergiques. Ces molécules de structure tétracyclique, à savoir la miansérine, la mirtazapine et la tianeptine agissent par blocage des récepteurs α -2 présynaptiques (190)

Figure 1. – Mécanisme d'action des AD (194)



IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ;
 IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; NET : transporteur de la norépinéphrine ;
 SERT : transporteur de la sérotonine ; TCA : antidépresseurs tricycliques.

Indications frontières des ADs en grossesse

Durant la grossesse en se basant sur les recommandations faites pour la population générale pour la prise en charge de la dépression/anxiété, Le CANMAT (147) recommandent les ADs en deuxième intention après un échec de la psychothérapie. Le CANMAT suggère de privilégier les ISRS en deuxième intention notamment les molécules comme le citalopram, l'escitalopram et la sertraline. La paroxétine n'est pas recommandée en raison des effets aderses qui y sont associés dans la littérature. En

troisième ligne, en cas de dépression réfractaire, le CANMAT propose d'utiliser une combinaison des ISRS et de la psychothérapie ou d'utiliser les autres classes d'ADs en évitant les IMAO qui ne sont pas recommandés durant la grossesse.

Mais on constate dans la pratique que certains ADs sont prescrits pour d'autres indications durant la grossesse et ceci pour les propriétés secondaires qu'ils ont.(195) Dans la suite de cette section, nous ferons le point de ces indications frontières dans lesquelles les ADs sont utilisés.

Les ADs se retrouvent utilisés dans d'autres maladies psychiatriques. Les ADs sont aussi un traitement complémentaire aux stabilisateurs de l'humeur et aux antipsychotiques dans le traitement du trouble bipolaire.(196) Par ailleurs, ils sont utilisés seuls ou en complément des benzodiazépines pour le traitement au long cours des troubles anxieux (troubles obsessionnels compulsifs [TOC], trouble panique, trouble anxieux généralisé, phobies sociales et états de stress post-traumatique). Dans la prise en charge des troubles anxieux, les classes d'ADs qui ont prouvé une efficacité sont les tricycliques, les ISRS et les ISRSNa.(197) Les deux dernières classes sont privilégiées en raison de leur meilleur rapport bénéfices/risques. Des études existent dans la population générale sur l'efficacité des ADs dans le traitement des troubles anxieux, mais il y a un besoin d'évidence non comblé en ce qui concerne la période périnatale.(198) Les ADs ont aussi prouvé une certaine efficacité dans le traitement du TDAH et des boulimies ; cependant les évidences restent limitées durant la grossesse.

En raison de leur effet antalgique et de la comorbidité entre les douleurs et la dépression, les ADs sont utiles dans le traitement des douleurs chroniques (douleurs

neuropathiques, algies de la face, fibromyalgie, lombalgie).(199) Les classes qui ont montré une efficacité sont les ATC et, les ISRS et les ISRSNa qui sont mieux tolérés. Les ADs sont également utilisés dans le traitement des migraines, notamment les ATC. Ces médicaments sont utilisés à des doses inférieures à celles administrées dans le cadre de la dépression.(197) De nouvelles études sont indispensables pour confirmer l'efficacité durant la grossesse.

Durant la grossesse, en particulier au 3e trimestre, la femme enceinte peut souffrir de troubles du sommeil liés à la grossesse ou qui sont une manifestation d'un nouvel épisode de dépression.(200) Certains ADs, l'amitriptyline, la doxépine, la miansérine et la mirtazapine ont également montré des effets sur la prise en charge des troubles du sommeil notamment les insomnies.(201) Ces effets sont possibles grâce à l'action sur les récepteurs H₁ de l'histamine, les récepteurs alpha-noradrénergiques et 5-HT₂ sérotoninergiques. Une étude récente a montré que 93 % des prescriptions d'amitryptilline sont faites pour un usage non recommandé.(195)

2.3.3.3. Synthèse des risques associés à l'utilisation des AD durant la grossesse

Plusieurs études ont été faites pour évaluer les risques associés à l'utilisation des ADs durant la grossesse et en postpartum. Initialement, le risque tératogène a fait l'objet de beaucoup d'attention, mais d'autres issues liées au développement à moyen et long terme chez l'enfant ont été aussi investiguées. Les évidences sont disponibles mais restent controversées à cause des problèmes méthodologiques (taille d'échantillon,

méthodes d'analyses diverses, biais de confusion...). De même, le focus était au début sur le bénéfice que les ADs peuvent apporter à la santé mentale de la mère mais au fil du temps la littérature a aussi montré que des risques existent aussi pour la mère surtout dans un contexte de comorbidité.(202)

Dans cette partie nous aborderons dans un premier temps de façon synthétique les risques connus à ce jour pour le fœtus/enfant et dans un deuxième temps ceux qui sont documentés pour la mère.

2.3.3.3.1. Risques pour le fœtus/enfant

Dans la littérature, les risques pour le fœtus et l'enfant liés à l'utilisation des ADs durant la grossesse ont été amplement étudiés. À ce jour, malgré des différences méthodologiques qui ne permettent pas d'avoir des conclusions définitives, les issues suivantes ont été étudiées et certaines études ont rapporté des associations positives :

- les malformations congénitales, en particulier l'association avec les ISRS (203-207) et plus spécifiquement le lien entre l'usage gestationnel des ISRS et les malformations cardiaques (208). En ce qui concerne les ISRS individuellement, Gao et al rapporte une association entre le Citalopram et les malformations congénitales et cardiaques mais ces résultats sont en contradiction avec les précédentes méta-analyses.(209-211) La Fluoxétine a été associée à une augmentation de malformations congénitales et cardiaques dans plusieurs méta-analyses.(208, 210) La Paroxétine a été également associée à un risque augmenté de malformations congénitales et de malformations cardiaques selon une méta-analyse de Bérard et al.(153) Aucune preuve importante n'a

encore été accumulée qui appuie les risques accrus avec les autres ISRS, le bupropion, les SNRIs ou ATC.(147) Une méta-analyse récente (212) a montré aussi que l'usage concomitant d'ADs et de benzodiazépines durant la grossesse augmente le risque de malformations congénitales (OR = 1,40; 95% IC, 1,09 to 1,80, P =0,008; 3 études) mais que les benzodiazépines seules ne sont pas associées à une augmentation du risque.

- Les avortements spontanés (213-217)
- La prématurité et la restriction de croissance intra-utérine (218, 219)
- Les effets néonataux, particulièrement avec les ISRS. Les études rapportent une augmentation de 30 % du risque de syndrome d'adaptation néonatale.(220, 221) Les études rapportent aussi un risque augmenté d'hypertension pulmonaire du nouveau-né même si le risque absolu est de 1 %.(31, 33, 222)
- Les troubles du neuro-développement à savoir les troubles du spectre de l'autisme (36, 223, 224) et troubles du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH) (43, 225, 226) ont été beaucoup étudiés ces dernières années. Les résultats restent conflictuels et difficiles à interpréter, et ceci malgré le contrôle pour les facteurs de confusion et le biais lié à l'indication et le contrôle pour la variabilité génétique.

2.3.3.3.2. *Risques chez la mère*

Hémorragie du postpartum

Le risque d'hémorragie du postpartum lié à la prise d'ADs durant la grossesse a été exploré dans plusieurs études ces dernières années dont une étude réalisée sur la CGQ.(227) Les résultats sont controversés et des études ne rapportent aucune association.(228-230) Une revue systématique(231) et une méta-analyse(232) ont été aussi publiées. Elles sont concordantes sur le fait que les ADs augmentent le risque d'hémorragie du postpartum. La méta-analyse en incluant 8 études et 40 000 cas d'hémorragie du postpartum rapporte une augmentation du risque de 32 % (RR poolé=1,32; 95% IC = 1,17–1,48) chez les femmes exposées en comparaison aux non-exposées. Les analyses de sous-groupe ont montré un risque augmenté de 20 % à 62 %, associé à l'exposition aux ISRS, ISRN a et aux autres types d'ADs. Récemment, une étude sur la duloxétine, un ISRN a a montré une augmentation du risque d'hémorragie du postpartum (RR=1,53; 95% IC = 1,08–2,18).(233)

Hypertension gestationnelle/pré éclampsie

L'association entre l'utilisation gestationnelle des ADs et le risque d'hypertension gestationnelle et de prééclampsie a été étudiée à plusieurs reprises dans la littérature et dans des contextes différents. Cette association a fait l'objet d'une méta-analyse (234) et de deux revues systématiques.(30, 47)

Dans la première revue systématique qui a été faite en 2017, Uguz (47) a inclus 7 études, dont quatre qui se sont intéressées à la pré-éclampsie uniquement, deux à l'hypertension gestationnelle uniquement et la dernière étude s'est intéressée aux deux issues. Cette étude rapporte une augmentation de risque d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie allant de 28 % à 53 %, chez les femmes prenant des ADs

comparativement aux femmes non exposées. Une augmentation est aussi associée aux ISRS (RR : 1,05 à 3,16) et aux ISRSNa (RR : 1,49 à 1,95). Cependant, les études incluses sont observationnelles et ont de ce fait les limites liées à ce genre de bases de données, notamment la prise en compte du biais de confusion lié à l'indication et à la sévérité.

Guan et al (234), dans une méta-analyse ont regardé spécifiquement le risque associé aux ISRS. Ils ont réalisé la méta-analyse sur 7 études soit 1108 261 grossesses et ont rapporté les résultats suivants : hypertension gestationnelle ou pré-éclampsie (RR poolé= 1,21, IC 95%: 1,05–1,40, I2 = 71,3 %), hypertension gestationnelle (RR poolé = 1,14, IC 95%: 1,00–1,30, I2 = 5,7 %), et pré-éclampsie (RR poolé = 1,32, IC 95%: 0,99–1,78, I2 = 83,3 %).

La revue systématique de Youash et Sharma(30) est plus récente et inclut 20 études, dont 10 qui ont étudié l'association, dépression et hypertension gestationnelle. Elle trouve des résultats similaires aux précédentes études, mais ne permet pas de conclure en raison des différences méthodologiques entre les études et les biais notamment le biais d'indication qui n'est pas pris en compte de façon adéquate.

Dans une étude de cohorte prospective sur 7866 grossesses, Bernard et al(48) ont étudié l'association entre l'exposition aux anxiolytiques/ADs et le risque de pré-éclampsie. Selon cette étude et en comparaison aux femmes non exposées, les femmes exposées aux anxiolytiques/ADs jusqu'à la 16e semaine de gestation sont plus à risque de pré-éclampsie (aOR= 3,09, IC 95% 1,56–6,12).

Palmsten et al (235) se sont intéressés aux trajectoires d'exposition aux ADs durant la grossesse et le risque de pré-éclampsie. Leur étude a porté sur un échantillon de 15 041

grossesses dont 6,6 % ont été exposées aux ADs, une exposition au premier trimestre et discontinuée et une exposition en continu, à différents dosages (faible, modéré et élevé). Les résultats montrent qu'une exposition en continu aux ADs durant la grossesse augmente le risque de pré-éclampsie et ceci d'autant plus que le dosage augmente (dosage faible, RR ajusté = 1,17, IC 95 % 1,01 — 1,34 ; dosage modéré, RR ajusté 1,31, IC 95 % 1,12 — 1,54 ; et dosage élevé RR ajusté 1,41, IC 95 % 1,05 — 1,90). Le biais de confusion n'a pas été adéquatement pris en compte et ces résultats pourraient s'expliquer par la maladie et sa sévérité comme le mentionnent les auteurs.

2.4. Issues étudiées

Dans cette thèse, nos travaux se sont portés sur deux issues de grossesse couramment étudiées que sont le diabète gestationnel et la dépression postpartum. Dans la partie qui suit, nous aborderons une description ample de ces pathologies communes durant la grossesse.

2.4.1. Diabète gestationnel

2.4.1.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le diabète gestationnel se définit comme une intolérance aux glucides, de gravité variable, dont l'apparition ou la première reconnaissance a lieu pendant la grossesse, et ceci quel que soit le traitement nécessaire et quelle que soit son évolution après l'accouchement.(236) Cette définition regroupe deux situations :

- Un diabète de type 2 (rarement de type 1) préexistant à la grossesse, révélé par les modifications métaboliques de la grossesse et qui persistera dans le postpartum souvent qualifié de diabète pré-gestationnel.
- Un trouble de la tolérance glucidique apparu pendant la grossesse, souvent à partir du 6e mois de grossesse (24e semaine) qui disparaît normalement après l'accouchement et qui constitue le vrai diabète gestationnel.

2.4.1.2. Épidémiologie

La prévalence à l'échelle mondiale varie entre 5,8 % et 12,9 % (valeurs médianes).(237) La prévalence du diabète gestationnel varie en fonction de l'origine

ethnique. Les prévalences les plus élevées sont observées en Asie et au Moyen-orient et les plus basses en Europe. Très peu d'études de prévalence pour le diabète gestationnel sont disponibles au Canada. Néanmoins, l'Agence de Santé du Canada estimait la prévalence nationale moyenne du diabète gestationnel entre 2004-2011 à 47,5 pour 1000 grossesses soit 4,7 %.(238) De même une étude publiée récemment, estime la prévalence globale du diabète gestationnel à 4,8 % en Alberta et 7,2 % en Colombie britannique.(239) En Ontario, une étude avec un suivi de 14 ans a montré que la prévalence du diabète gestationnel a doublé entre 1996 et 2010, passant de 2,8 % à 5,6 %.(240) Au Québec, selon l'association des obstétriciens gynécologues (AOGQ), 7-9 % des femmes enceintes auraient un diagnostic de diabète gestationnel. ⁽²⁴¹⁾ A l'échelle mondiale, on fait face à une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel au fil des ans qui s'explique par un âge avancé à la conception et la présence de nombreuses comorbidités chez les femmes dont l'obésité. Par ailleurs, les seuils diagnostiques du diabète gestationnel ont évolué au cours du temps menant à une augmentation du nombre de diagnostics et de la prévalence de la maladie en fonction des critères utilisés. Il a été également rapporté que 8-15 % des cas de diabète gestationnel seraient en réalité des cas de diabète de type 2 méconnu et que 30 % des cas de diabète de type 2 sont des diabètes méconnus, diagnostiqués en raison de la grossesse.(242)

2.4.1.3. Facteurs de risque

Les mécanismes à l'origine du diabète gestationnel ne sont pas entièrement connus mais la pathologie semble être multifactorielle. De nombreux facteurs de risque sont connus et ont un impact variable.(243) Les facteurs de risque présentés seront

organisés en 3 catégories, les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques maternelles et style de vie, et les comorbidités de la mère.

Les caractéristiques sociodémographiques

- Âge maternel

Dans une méta-analyse incluant 24 études et plus de 128 millions de femmes enceintes, Li et al (244) ont rapporté que la relation entre l'âge maternel et le risque de diabète gestationnel est linéaire et qu'une augmentation d'un an en âge à partir de 18 ans chez la femme enceinte est associée à une augmentation du risque de diabète gestationnel de 7,9 %. La même méta-analyse rapporte que comparativement aux femmes enceintes de moins de 20-24 ans, celles âgées entre 25-29 ans ont 69 % plus de risque de développer un diabète gestationnel. Chez les femmes de plus de 35 ans et de plus de 40 ans le risque est respectivement multiplié par 3 et par 5 comparativement aux femmes de moins de 20-24 ans. Les résultats de cette méta-analyse incluant des femmes d'origine caucasienne et asiatique sont similaires à une étude réalisée en Australie à l'aide d'un registre de naissances du New South Wales (n=956,738) qui rapporte que comparativement aux femmes de 20-24 ans, celles de 35-39 ans sont 4 fois plus à risque et celles de plus de 40 ans sont 6 fois plus à risque de diabète gestationnel. (245)

- Origine ethnique

En utilisant le registre de diabète gestationnel de la kaiser permanente en Caroline du Nord, (n=216089), les auteurs de l'étude ont montré que le risque de diabète gestationnel varie en fonction de l'origine ethnique. (246) Il a été montré que les populations d'origine asiatique nées à l'extérieur des USA sont les plus à risque et les caucasiens non

hispaniques et les noirs sont les moins à risque de diabète gestationnel. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études.(245) Une étude réalisée à New York (1995-2003) avec des données issues du registre des naissances (n=951920) à comparer le risque chez les femmes caucasiennes non hispaniques et celles d'autres ethnies. (247) Cette étude a montré que comparativement aux femmes caucasiennes non hispaniques, les femmes afro-américaines, les femmes nord-africaines et les femmes d'Afrique subsahariennes ont respectivement 20 %, 80 % et 30 % plus de risque de diabète gestationnel. Les femmes d'Asie et d'Amérique Latine dépendamment de l'origine ont 2 à 4 fois plus de risque de diabète gestationnel en comparaison aux femmes caucasiennes non hispaniques.

- Le statut socio-économique, emploi, revenus

La majorité des études concernant les associations entre les variables comme le type d'assurance, le statut d'emploi, le niveau d'éducation et le risque de diabète gestationnel ne montrent pas une association.(248, 249) Cependant certaines études montrent une association qui serait médiée par le poids(245), mais dans d'autres études ou le poids et l'obésité ont été pris en compte (250) le statut socio-économique apparaît comme un facteur de risque indépendant de diabète gestationnel.

Les caractéristiques maternelles

- Parité

Dans une étude transversale réalisée en Chine(251) sur un échantillon de 14, 196 femmes, les auteurs ont rapporté que le risque de diabète gestationnel augmente avec la parité.

Les femmes ayant eu 2 accouchements et 3 accouchements ont respectivement 35 % et 59 % plus de risque d'avoir un diabète gestationnel comparées aux primipares. Une étude réalisée en Israël rapporte des résultats similaires mais plus modérés (Prévalence Ratio=1,05 IC 95 % : 1,04-1,07).

- Grossesses multiples

Les résultats concernant un risque de diabète gestationnel plus élevé pour les grossesses multiples sont controversés. Des études(252, 253) n'ont pas montré de risque plus élevé en cas de grossesses multiples mais d'autres études (254, 255) dont l'étude de Schwartz et al a montré une proportion plus élevée de diabète gestationnel chez les grossesses gémellaires comparées aux singletons (7,7 % vs 4,1 %, $p < 0,05$). (256)

- Surpoids/Obésité et gain de poids durant la grossesse

Le surpoids avant la grossesse et la prise de poids durant la grossesse sont des variables qui ont un impact sur le risque de diabète gestationnel. Ces variables ne sont pas disponibles dans les bases de données administratives ce qui peut limiter l'ajustement des résultats. Dans une cohorte prospective réalisée avec les données de la Nurse Health study aux US, Solomon et al ont rapporté que plus l'IMC pré-grossesse est élevé plus le risque de diabète gestationnel augmente. Ils ont rapporté les risques relatifs suivants pour un IMC pré- grossesse de 25 à 29,9 kg/m², RR=2,13, IC 95 % 1,65-2,74 et pour un IMC pré-grossesse de 30 kg/m² ou plus, RR=2,90, IC 95 % 2,15-3,91, et ceci en comparaison à un IMC < 20 kg/m².(257). Solomon et al rapporte aussi qu'une prise de

poids durant la grossesse entre 5-20 kg peut doubler, voire tripler le risque de diabète gestationnel comparativement à une prise de poids inférieure ou égale à 4,9 kg. Dans une étude réalisée sur un échantillon de femmes new-yorkaises, Innes et al trouve des résultats similaires dans un modèle ajusté pour les changements d'IMC, mais par pour la prise de poids durant la grossesse.(258) Dans une méta-analyse réalisée sur 20 études de plusieurs pays, Chu et al (259) rapporte les femmes en surpoids, les femmes obèses et les femmes sévèrement obèses sont respectivement 2, 3 et presque 6 fois plus à risque de diabète gestationnel en comparaison aux femmes avec un poids normal (surpoids vs normal aOR 1,86 [IC 95 % 1,22-2,78], obèse vs normal aOR 3,34 [2,43-4,55], et sévèrement obèse vs normal aOR 5,77 [3,60-9,39]).

- Historique de diabète familial

Dans une étude transversale réalisée au Peru sur 1300 femmes enceintes, les auteurs ont rapporté qu'un historique familial de diabète augmente de 50 % le risque de développer un diabète gestationnel. (260) Dans l'étude de Solomon et al, réalisée avec les données de la Nurse Health Study II, les auteurs rapportent un risque augmenté de 68 % pour les femmes avec un historique familial. (257) Cependant, dans une méta-analyse incluant 33 études conduites entre 2000 et 2016 en Iran, les auteurs ont trouvé que le risque de diabète gestationnel était multiplié par 3 chez les femmes avec des antécédents familiaux de diabète en comparaison à celles sans antécédents.(261)

- Historique de diabète gestationnel

Dans une étude réalisée avec les données de la kaiser permanente de la Californie du Sud entre 1991-2008, les auteurs de l'étude ont trouvé qu'un historique de diabète gestationnel augmentait de 13 fois le risque de diabète gestationnel dans une grossesse ultérieure.(262)

- Historique de macrosomie

Dans une étude réalisée en Nova Scotia sur un échantillon de 651 femmes, les auteurs ont montré que la macrosomie augmentait le risque de diabète gestationnel dans une grossesse ultérieure de 52 %. (263)

- Tabagisme

Les évidences sur le risque augmenté de diabète gestationnel suite au tabagisme durant la grossesse sont conflictuelles.(257, 258) Dans une étude de cohorte prospective réalisée avec les données de la Nurse Health Study II, Solomon et al ont rapporté une augmentation de risque de 43 % chez les femmes qui fumaient durant la grossesse comparativement aux non-fumeuses.(257) Dans une étude plus récente réalisée avec les données issues des questionnaire du Pregnancy risk assessment monitoring system et avec une taille d'échantillon de 222,408, les auteurs ont rapporté les femmes qui continuent de fumer le même nombre ou fument un nombre plus élevé de cigarettes (1,46 IC 95 % 1,25-1,71) et celles qui ont réduit le nombre de cigarettes fumées durant la grossesse (1,22 IC 95 % 1,08-1,38) sont plus à risque que les non-fumeuses. (264)

Récemment, une méta analyse a été publiée avec des résultats contradictoires ; Wang et al. (265) ont inclus 12 études (N= 1,364 468) et ne rapporte aucune association (0,98 IC 95 % 0,88-1,10),

- Alcool durant la grossesse

La consommation d'alcool n'est pas rapportée comme un facteur de risque augmentant le risque de diabète gestationnel bien que le nombre d'études existantes soit limité. Dans une étude cas témoin réalisée avec des données du registre des naissances et des données hospitalières de la ville de New York, Innes et al (258) ne rapporte aucune association (aOR =0,93 IC 95% 0,23-3,83). Dans une étude réalisée en Alberta dans 39 hôpitaux et un échantillon de 117,375 grossesses, Xiong et al.(266) rapporte que la consommation d'alcool (\geq de 3 verres occasionnellement ou ≥ 1 verre par jour durant la grossesse) apparaît comme un facteur protecteur (aOR=0,40 IC 95% 0,25-0,76).

- Déficience en vitamine D

Plusieurs études dans la littérature rapportent une association entre la déficience en vitamine D et le risque de diabète gestationnel. (267, 268) Dans la dernière méta- analyse publiée, incluant 20 études observationnelles et un total de 16,515 femmes, les auteurs rapportent un risque relatif de 1,45 (IC 95 % 1,15-1,83). (268)

- Le syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques est rapporté de façon consistante dans la littérature comme un facteur de risque majeur du diabète gestationnel. Dans une méta-analyse publiée en 2006 et incluant environ 6000 femmes, Boomsma et al ont rapporté que le syndrome des ovaires polykystiques multiplie par 3 le risque d'avoir un diabète gestationnel (OR=2,94 IC 95% 1,70-5,08). (269) Deux autres méta-analyses publiées ultérieurement avec des échantillons respectifs de 23 études, 92,392 grossesses et 27 études, 124,674 grossesses ont aussi rapporté des estimés similaires. (270, 271) Une étude récente réalisée avec les données des séjours hospitaliers de la HCUP-NIS, une des plus grandes bases de données médico-administratives aux USA (272) et incluant 9,1 millions de grossesses a rapporté que la présence d'un syndrome des ovaires polykystiques doublait le risque de diabète gestationnel et ceci après ajustement pour de nombreux facteurs de risque (aOR= 2,19 IC 95% 2,02-2,37).

- Historique d'hypertension

L'historique d'hypertension est un facteur de risque de diabète gestationnel et de diabète de type 2. Dans la littérature de nombreuses études rapportent une association.(273-275) La dernière méta-analyse publiée incluant 20 études réalisées en Afrique sub Saharienne rapporte une augmentation de risque de 54 % che les femmes hypertendues comparativement aux femmes sans hypertension.(276)

- Historique d'asthme

L'asthme et l'utilisation des médicaments pour l'asthme sont associés à un risque de diabète gestationnel augmenté dans la littérature.(277, 278) Une méta-analyse sur l'asthme incluant 40 études a rapporté une augmentation de 39 % du risque de diabète gestationnel chez les femmes avec un asthme comparativement aux femmes non asthmatiques.(277)

- Activité physique

Les études rapportent que l'activité physique serait un facteur protecteur pour le risque de diabète gestationnel.(279, 280) Dans une étude cas — témoin incluant 155 cas et 386 témoins, Dempsey et al. rapporte une réduction du risque de diabète gestationnel de 48 % chez les femmes ayant pratiqué une activité physique dans les 20 premières semaines de grossesse comparativement à celles qui n'ont pas eu une activité physique. En cas de diagnostic de diabète gestationnel, il est recommandé à la femme enceinte de changer ses habitudes hygiénodietétiques notamment en pratiquant une activité physique si possible.

- Acide Perfluorooctanoïque (PFOA)

L'acide Perfluorooctanoïque (PFOA) est un perturbateur endocrinien. La littérature rapporte que l'exposition à ce dérivé chimique augmenterait le risque de diabète gestationnel.(281-283). Dans une étude prospective réalisée sur 501 femmes du Michigan et du Texas, Zhang et al. ont montré que pour chaque variation incrémentale de l'écart

type de la concentration de PFOA, le risque de diabète gestationnel augmente de 86 % (OR=1,86 IC 95% 1,14-3,02). (282)

Le tableau.5 ci-dessous présente un résumé des facteurs de risque. Le diabète gestationnel est souvent asymptomatique mais certains signes cliniques non spécifiques tels qu'une fatigue inhabituelle, des mictions abondantes, une soif intense et une perte ou prise de poids brusque peuvent être observés.

Tableau 5. – Synthèse des facteurs de risque du diabète gestationnel

Facteurs de risque	OR/RR/HR ajustés IC 95 %	Références
Caractéristiques sociodémographiques		
Âge maternel	<20 ans OR= 0,6 (0,5-0,72) 20-24 ans OR= 1,00 25-29 ans OR= 1,69 (1,49-1,93) 30-34 ans OR= 2,73 (2,28-3,27) 35-39 ans OR= 3,54 (2,88-4,34) =>40 ans OR=4,86 (3,78-6,24)	(244)
Origine ethnique (vs caucasien non hispanique)		(247)
Asie de l'Est	RR = 2,30 (2,20-2,40)	
Asie centrale, du sud	RR = 4,17 (4,60-4,90)	
Amérique du Sud	RR = 2,00 (1,90-2,10)	
Afro-américaine	RR = 1,20 (1,20-1,30)	
Afrique Subsaharienne	RR = 1,30 (1,20-1,40)	
Afrique du Nord	RR = 1,80 (1,60-2,00)	
Type d'assurance (Privée vs publique)	OR=1,14 (0,90-1,45)	(258)
Statut marital (seule/en couple)	OR=1,02 (0,78-1,33)	(258)
Statut socio-économique	Quartiles 1 (haut) OR= 1,00 2 OR=1,54 (1,50-1,59) 3 OR=1,74 (1,69-1,80) 4 (bas) OR=1,65 (1,60-1,70)	(245)
Emploi (statut)	OR=0,96 (0,76-1,22)	(258)
Caractéristiques maternelles		
Parité	PR =1,05 (1,04-1,07) 1 OR= 1	(284) (251)

	2 OR= 1,35 (1,20-1,52) 3 OR= 1,59 (1,39-1,82) 4+ OR= 1,44 (1,21-1,71)	
Grossesses multiples	7,7 % vs 4,1 % ; p <0,05	(254-256)
IIMC/Obésité	<20 kg/m ² . RR=1 25 à 29,9 kg/m ² , RR=2,13, IC 95 % 1,65-2,74 RR=2,90, IC 95% 2,15-3,91	(257) (259)
Historique de diabète familial	RR = 1,68 (1,39-2,04)	(257)
Historique de diabète gestationnel	OR = 13,2 (12,0-14,6)	(262)
Macrosomie dans une grossesse antérieure	OR = 1,52 (1,23-1,89)	(263)
Tabagisme	OR= 1,46 (1,25-1,71)	(264)
Consommation d'alcool	OR=0,40 (0,25-0,76)	(266)
Comorbidités maternelles		
Déficience en Vitamine D	RR = 1,45 (1,15-1,83)	(268)
Syndrome des ovaires polykystiques	OR = 2,19 (2,02-2,37)	(269-272)
Hypertension/traitement pour l'hypertension	OR=1,54 (1,16-2,05)	(276)
Asthme	RR = 1,39 (1,17-1,66)	(277)
Autres risques facteurs		
Activité physique	OR = 0,52 (0,33-0,80)	(279-281)
Acide Perfluorooctanoïque (PFOA) Perturbateur endocrinien	OR = 1,86 (1,14-3,02)	(281, 282)

Note : IMC, Indice de masse corporel ; IC, intervalle de confiance ; OR, Odds ratio ; RR, risque relatif ; HR, hasard ratio ; PR, Rapport de prévalence ;

Les facteurs ayant un impact important et qui ont été pris en compte dans nos analyses sont : l'âge maternel, les grossesses multiples, historique de DG ou de macrosomie, l'IMC et l'obésité et le syndrome des ovaires polykystiques.

2.4.1.4. Risques pour le fœtus et le nouveau-né

Le contrôle de la glycémie durant la grossesse est important en raison des risques pour la santé du fœtus et du nouveau-né. L'hyperglycémie mal contrôlée au premier

trimestre durant l'organogénèse est associée aux risques de fausses couches et de malformations congénitales notamment cardiaques et neurologiques (285). En cas de diabète gestationnel non traité, lors des 2 et 3 trimestres, l'hyperglycémie maternelle entraîne un hyperinsulinisme fœtal. Les risques associés à cette sécrétion élevée d'insuline chez le fœtus sont : la macrosomie, l'hypoxie tissulaire, un retard de la maturation pulmonaire, un risque d'hypertrophie cardiaque septale et plus rarement un risque de mort fœtale.(286)

Le diabète gestationnel est associé à un risque de prématurité et d'accouchement par césarienne du fait de la macrosomie. Le nouveau-né d'une mère avec diabète gestationnel mal contrôlé est à risque de dystocie des épaules, hypoglycémie sévère, hypocalcémie, hyperbillirubinémie et détresse respiratoire. À long terme l'enfant est à risque de développer un diabète de type2, l'obésité et le syndrome métabolique.(287)

2.4.1.5. Risques pour la mère

La présence d'un diabète gestationnel augmente chez la future mère les risques d'hypertension gestationnelle, de pré éclampsie, d'infections notamment les infections urinaires et de traumatisme obstétrical et d'hémorragie du postpartum lors de l'accouchement.(288) À long terme la femme ayant eu un diabète gestationnel est 7 fois plus à risque de développer un diabète chronique de type 2 et a un risque élevé d'avoir un diabète gestationnel (varie entre 30-84 % selon les études) lors d'une grossesse ultérieure. Elle peut également développer des troubles psychologiques (anxiété,

dépression). Le diabète gestationnel augmente aussi les risques de développer un syndrome métabolique surtout en présence de comorbidités telles que le surpoids et l'obésité.(289)

La nécessité de la prise en charge du diabète gestationnel a vraiment été mise en évidence suite à la publication des résultats de l'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) qui a montré les risques aussi bien pour l'enfant que pour la mère (macrosomie, césarienne, hypoglycémie du nouveau-né, hyperinsulinisme...) qui sont associés à des seuils glycémiques élevés.(290) Il s'agit d'une étude multicentrique, internationale (9 pays) ayant recruté 28 562 femmes sur 6 ans. Cette étude a été à la base de l'évolution des lignes directrices sur la prise en charge du diabète gestationnel et notamment la mise en place des seuils de glycémie à respecter durant la grossesse.

2.4.1.6. Diagnostic du diabète gestationnel

Les modifications physiopathologiques du métabolisme des glucides, notamment l'évolution des concentrations sanguines en Insuline au cours de la grossesse et l'étude d'O Sullivan, ayant démontré une corrélation entre le risque de diabète ultérieur et les anomalies dépistées par HGPO entre 24-28 de grossesse ont permis d'établir que le dépistage du diabète gestationnel doit être fait entre 24-28 semaines de gestation.(291, 292)

La méthode de dépistage consiste en une mesure de la glycémie après l'ingestion d'une charge en glucose de 50 g réalisée entre 24 et 28 semaines de grossesse, suivi en cas de résultats anormaux d'un test diagnostique, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Le test diagnostique peut être fait après administration de 75 g ou

100 g de glucose, qui varie en fonction des organismes professionnels dont on applique les lignes directrices.

Il n'existe actuellement aucun consensus clair pour le dépistage du diabète gestationnel et plusieurs organismes ont proposé des lignes directrices qui divergent parfois. Les critères retenus par l'IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) suite à l'analyse des résultats de l'étude HAPO et d'autres études sont à la base de nombreuses lignes directrices.(293)

Actuellement au Canada, selon les lignes directrices de pratique clinique établie par l'Association canadienne du diabète (ACD) en collaboration avec la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), le dépistage universel est appliqué. La méthode de dépistage privilégiée est une méthode de dépistage séquentiel qui combine la charge de glucose à 50 g suivi de l'HGPO à 75 g en cas de besoin entre 24 et 28 semaines de gestation. Cependant chez les femmes avec un ou plusieurs facteurs de risque connus [diabète gestationnel antérieur, âge maternel ≥ 35 ans, IMC ≥ 30 , antécédent de macrosomie (> 4 kg), histoire familiale de diabète, membre d'une population à risque du fait de l'origine ethnique, syndrome des ovaires polykystiques [SOPK], hirsutisme, acanthosis nigricans ou prise de glucocorticoïdes], il est recommandé de dépister dès le premier trimestre. D'après une étude publiée en 2010, la proportion des femmes à risque représenterait 15-20 % des diabètes gestationnels (242)

2.4.1.7. Traitement du diabète gestationnel

La prise en charge du diabète gestationnel repose dans un premier temps sur la méthode non pharmacologique (surveillance alimentaire, mesure de la glycémie et

pratique d'activité physique) et le recours à la médication dans un deuxième temps si l'hyperglycémie n'est pas contrôlée(294). 70-85 % des cas de diabète gestationnel (295) sont pris en charge uniquement par la méthode non pharmacologique mais les autres ont recours à la médication en l'occurrence l'Insuline. Les organismes professionnels dans le monde proposent des prises en charge pharmacologique différentes. Au Canada, l'ACD recommande l'utilisation de l'Insuline en première intention et le recours à la metformine ou au glyburide pour les patientes non adhérentes ou en cas de refus de l'insuline.

2.4.2. Dépression du postpartum

2.4.2.1. Définition

La dépression postpartum (DPP) est un type de dépression majeure avec un début pendant la grossesse ou pendant les quatre semaines suivant l'accouchement selon le DSM-5. (51) Mais les connaissances actuelles montrent que le début de la DPP peut apparaître à tout moment au cours de la première année suivant l'accouchement. (296)

2.4.2.2. Épidémiologie

La prévalence estimée de la DPP varie de 6,5-12,9 % (57, 58, 297) et serait plus élevée dans les pays en voie de développement. (298) Par exemple, une étude de prévalence menée en Iran a rapporté 25 %. (299) Très peu d'études ont regardé la prévalence et les changements temporels des tendances de la DPP ces dernières années. (300-302) Les données les plus récentes proviennent de deux méta-analyses. (303, 304)

La première revue systématique et méta-analyse menée par Hahn-holbrook et al (303), a inclus 291 études et 296 284 femmes. Cette méta-analyse inclut des études qui

ont utilisé l'EPDS pour diagnostiquer la DPP et reporte une prévalence de 17,7 % (IC 95 % 16,6 %-18,8 %). La deuxième méta-analyse réalisée par Shorey et al (304) s'est intéressée à l'incidence et la prévalence de la DPP chez les femmes sans antécédents de maladies psychiatriques. Cette méta-analyse est basée sur 58 études et inclut au total 37 294 femmes ; Elle obtient une incidence de 12 % et une prévalence de 17 %, qui est similaire au résultat trouvé par Hahn-holbrook et al. (303) Les études intégrées dans cette méta-analyse ont utilisé pour le diagnostic de la DPP aussi bien des interviews cliniques que des questionnaires autoadministrés contrairement à la précédente méta-analyse. Cette méta-analyse rapporte une prévalence légèrement plus élevée avec les outils d'auto-diagnostic comme EPDS, soit 18 % (95 % IC 15 %-20 %) versus 17 % (95 % IC 12 %-21 %) pour les interviews cliniques, mais la différence n'est pas statistiquement significative. Ces résultats concordent avec la littérature qui rapporte que les questionnaires autoadministrés ont tendance à surestimer les prévalences en comparaison aux interviews cliniques réalisées par des spécialistes. (297, 305) Cette étude confirme aussi une augmentation de la prévalence de la DPP au cours de la première année de vie de l'enfant avec une prévalence augmentée après 6 mois. (304)

La DPP chez la mère est également un facteur de risque important de la dépression postnatale chez le père. En effet, une étude a montré que 24-50 % des pères sont diagnostiqués avec une dépression postnatale si la mère souffre de DPP. (306) La littérature rapporte aussi que l'évolution de la DPP est variable ; elle persiste dans 20 % des cas au-delà de la première année postpartum et 40 % des femmes ont de nouveaux épisodes plus tard dans leur vie et souvent lors d'une grossesse ultérieure. (307)

2.4.2.3. Facteurs de risque

Selon la synthèse des revues publiée récemment par Hutchens et al (308), 21 revues se sont intéressées aux facteurs de risque de la DPP. Ces revues divergent sur quelques points, certaines sont basées sur un ensemble de facteurs de risque (142, 297, 309, 310) d'autres sont plus spécifiques (84, 87, 311) et se focalisent sur un prédicteur en particulier. Les deux plus anciennes revues qui ont apporté une forte contribution à la connaissance des prédicteurs de la DPP datent de 1996 et ont été réalisées par Beck et al et O'hara et Swain (297, 309). Les revues ne rapportent pas les mêmes mesures pour quantifier l'effet des différents facteurs de risque. Certaines rapportent des mesures de corrélation (309, 312), d'autres des mesures d'associations. (84, 87) Les facteurs de risque de la DPP ont fait l'objet de plusieurs études et sont assez similaires à ceux de la dépression majeure à l'exception de quelques différences.

Dans Howard et al (313) les facteurs de risque sont regroupés en 3 catégories, les facteurs biologiques, sociaux et psychosociaux. Dans les facteurs biologiques se retrouvent la parité, les naissances multiples, les maladies chroniques de la mère, la prématurité, le faible poids à la naissance, les techniques de reproduction assistée, les problèmes d'allaitement, les accouchements difficiles (césarienne, enfant admis aux soins intensifs...). Dans les facteurs sociaux, on regroupe la violence conjugale, les événements stressants de la vie, l'absence ou le faible support social, les problèmes de couple, le statut d'immigration et le statut socio-économique. Les facteurs psychosociaux sont ceux qui sont les plus associés dans la littérature et ceux qui ont un fort impact sont la dépression prénatale, un historique de dépression. Entre autres facteurs psychosociaux, on retrouve

aussi l'anxiété durant la grossesse, les pensées négatives, l'usage de drogues et les antécédents familiaux de maladies mentales. (308, 313-316) Les femmes dont la mère ou les proches ont souffert de DPP sont plus à risque développer une DPP suite à une grossesse.(316) Selon la synthèse des revues, les deux facteurs de risque avec un fort impact qui ont été rapportés dans plusieurs revues sont les violences conjugales et l'historique maternel de dépression. Ces facteurs sont regroupés dans le tableau ci-joint.

Tableau 6. – Synthèse des facteurs de risque de la dépression postpartum

Facteurs de risque potentiels de DPP	RR/OR 95%IC	Références
Caractéristiques socio - démographiques de la mère		
Âge de la mère à la conception	aOR : 0,96 (0,93-0,99) aOR : 0,96 (0,90-0,98) <25 ans vs 25 et + aOR : 5,27 (2,73-10,15) 40-44 ans vs 30-35 ans aOR : 3,72 (2,15-6,41)	(317) (318) (319) (320)
Parité	(2 ou+ vs 0-1) aOR : 1,62 (1,03-2,53) Première grossesse oui/non aOR : 1,59 (1,22-2,08)	(317) (319)
Statut socio-économique	faible vs modéré/élevé aOR : 1,51 (1,07-2,15) Mac Arthur SES score aOR : 1,16 (1,02-1,33)	(317) (319)
Type de résidence	Ville aOR : 11,26 (7,44-12,20) Campagne aOR : 6,45 (3,90-9,12)	(318)
Niveau d'éducation	<12 ans vs 12 ans et + aOR : 2,16 (1,30-3,59)	(317)
Statut marital	Statut marital (instable/stable) aOR : 1,67 (1,05-2,66) aOR : 1,83 (1,32-2,65)	(317) (319)
Violence conjuguale	RR : 1,43 (1,22-1,67)	(308)
Support social	Manque de support du partenaire aOR : 3,65 (1,22-5,21) Manque de support de la famille aOR : 4,34 (2,70-6,13)	(318)
Consommation d'alcool	Avant la grossesse : 15-19 ans : OR 2,04 (1,08-3,86)* 20-24 ans : OR 2,12 (1,32-3,41)* 25-29 ans : OR 1,09 (0,68-1,75) 30 ans et + : OR 0,49 (0,33-0,73)* Au troisième trimestre : 15-19 ans : OR 2,95 (0,50-17,39) 20-24 ans : OR 2,75 (1,31-5,76)* 25-29 ans : OR 1,94 (0,98-3,82) 30 ans et + : OR 1,12 (0,63-2,01) OR brut : 1,68 (1,21-2,34), aOR : 1,13 (0,78-1,63)	(321) (317)
Consommation de tabac	Avant la grossesse : 15-19 ans : OR 2,01 (1,03-3,93)* 20-24 ans : OR 1,73 (1,10-2,74)* Au troisième trimestre : 15-19 ans : OR 2,06 (0,97-4,38) 20-24 ans : OR 1,98 (1,16-3,39)*	(321)

	25-29 ans : OR 1,41 (0,83-2,38) (0,59-2,44) 30 ans et + : OR 0,79 (0,42-1,48) (0,64-3,01)	25-29 ans : OR 1,20 30 ans et + : OR 1,39	
Comorbidités chez la mère			
Dépression et historique de dépression, prise d'antidépresseurs	Dépression anténatale : 15-19 ans : OR 3,38 (1,39-8,23) 20-24 ans : OR 3,30 (1,60-6,80) 25-29 ans : OR 6,26 (2,75-14,24) 30 ans et + : OR 5,62 (3,06-10,31)		(321)
	aOR : 2,27 (1,42-3,63)		(322)
	aOR : 1,70 (1,32-2,19)		(323)
	aOR : 1,79 (1,11-2,90)		(318)
Anxiété	Anxiété anténatale : aOR : 2,12 (1,09-4,11)		(322)
Diabète	Diabète de la mère : aOR : 1,88 (1,47-2,41) Diabète gestationnel : aOR : 1,96 (1,27-3,04)		(90, 324)
Hypertension	aOR : 1,98 (1,36-2,76)		(325)
Asthme	aOR : 1,52 (1,36-1,69)		(326)
Epilepsie	Diagnostic épilepsie aOR : 1,50 (1,30-1,80) médication antiépileptique aOR : 1,90 (1,50-2,40)		(327)
Obésité	OR Poolé : 1,30 (1,20 -1,42)		(87)
Surpoids	OR Poolé : 1,09 (1,05 -1,13)		
Prématurité	aOR : 1,51 (1,15-2,20)		(325)

Note : aOR : Odds Ratio ajusté ; RR : risque relatif ; DPP : dépression postpartum ; SES : statut socio-économique ;

Les facteurs de risque importants à prendre en compte pour le risque de dépression postpartum sont : l'âge maternel, le niveau scolaire, le statut marital ou le support social, les antécédents personnels et familiaux de dépression et d'anxiété, le diabète et l'asthme.

2.4.2.4. Risques associés pour la mère et l'enfant

La DPP a des conséquences pour le duo mère-enfant, le père et le reste de l'entourage. (316) La DPP est souvent accompagnée de comorbidités notamment des

maladies mentales telles que les troubles anxieux du postpartum, le trouble panique, les troubles obsessionnels compulsifs, le stress post-traumatique, les troubles alimentaires (boulimie, anorexie), les abus de substances dangereuses, les psychoses et les troubles bipolaires. (328) Dans une étude, Figueira et collègues (329) ont montré que sur un échantillon de 245 femmes, 45 (18 %) ont été diagnostiquées avec la DPP. Sur ces 45 femmes, 42 avaient au moins une comorbidité psychiatrique associée et 34 au moins deux maladies mentales associées.

La mère avec une DPP a tendance à négliger sa santé physique ce qui augmente son risque de maladies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires et métaboliques (obésité, diabète, hypertension...). Elle développe aussi souvent de mauvaises habitudes de vie qui conduisent à une prise de poids ou l'usage de substances telles que le tabac, l'alcool et les drogues. (316) Certaines études montrent que les mauvaises habitudes de vie en période prénatale ont un impact en postpartum. Deux études sont concordantes et montrent que les femmes avec des antécédents de diabète gestationnel sont plus à risque de développer de la dépression et/ou de l'anxiété en postpartum. (330, 331) Les femmes avec une DPP ont aussi plus de pensées suicidaires. (332) Le risque le plus inquiétant mais qui survient rarement est le risque d'automutilation, des tentatives de suicides (et de suicide) dans les cas extrêmes. (316, 328)

La DPP a de nombreuses conséquences tout au long du continuum de la vie de l'enfant, de son bas âge à l'âge adulte. Les risques documentés pour les nouveau-nés et les nourrissons sont une plus faible probabilité d'être allaité (333), une altération de

l'attachement mère-enfant et du développement émotionnel, social et cognitif. (334) La DPP a aussi un impact sur le développement du langage et le développement cognitif chez l'enfant. (335, 336) Des troubles gastro-intestinaux (augmentation de 40 % du risque) et des affections du tractus respiratoire (augmentation de 27 % du risque) ont été aussi associés à la DPP. (337) La DPP affecte aussi le bon développement et la croissance de l'enfant notamment la prise de poids. (338, 339) Les conséquences les plus graves sont les risques de violences physiques et d'infanticide qui peuvent survenir avec la DPP même si ces évènements sont rares. (310) Les conséquences de la DPP ont été étudiées à plus long terme chez les enfants avec des cohortes observationnelles sur plus de vingt ans. Ces études ont montré que la DPP chez les parents augmente le risque de dépression à l'âge adulte. (340) Notamment, une étude avec un suivi de 20 ans qui comparait des enfants nés de femmes avec DPP versus des enfants nés de femmes sans DPP a montré que les enfants avec des mères exposées sont trois fois plus à risque d'anxiété, de dépression et d'usage de substances illicites à l'âge adulte comparés à ceux des mères non exposées.(341) Une étude longitudinale avec 22 ans de suivi, a également associée la DPP à une augmentation de la réponse biologique au stress chez le jeune adulte, en utilisant le cortisol salivaire.(342)

2.4.2.5. Dépistage et Diagnostic

La DPP est très peu diagnostiquée et parmi les femmes diagnostiquées, peu d'entre elles font la démarche de vouloir bénéficier d'un traitement.(343) Les lignes directrices au Canada sont divergentes de celles des USA où le diagnostic systématique de la DPP est recommandée.(147) Pour la période postpartum, des outils de dépistage

non spécifiques couramment utilisés chez l'adulte tel que le Patient Healthcare Questionnaire (PHQ-9) sont utilisés. Le PHQ-9 a été validé chez les femmes durant la période périnatale.(344) Les outils spécifiques sont l'EPDS(109) et le PDSS(110) qui sont faciles à remplir et qui ont fait l'objet de validation durant la période périnatale. Cependant le dépistage réalisé avec ces outils, reste une étape préliminaire qui permet d'orienter les femmes avec un test positif vers une évaluation clinique plus approfondie qui permet de poser un diagnostic.(19, 316)

2.4.2.6. Traitement

Des approches complémentaires telles que les omégas-3, le S-Adenosyl-L-méthionine et la pratique d'exercice physique ont montré une efficacité relative en complément d'un traitement standard pour réduire les symptômes de la DPP ou seuls en prévention. (328, 345) La prise en charge de la DPP est la même que celle d'une dépression majeure selon les lignes directrices. Elles recommandent dans un premier temps pour des dépressions légères à modérées, une approche non pharmacologique et une approche pharmacologique dans un deuxième temps en cas de dépression résistante ou si la dépression est sévère.(316)

Récemment, un traitement d'alloprenallolone, le brexanolone, un modulateur sélectif du récepteur GABA a été approuvé spécifiquement pour le traitement de la DPP par la FDA.(346) Ce traitement s'administre par voie injectable et nécessite une hospitalisation de quelques jours. La méta-analyse réalisée à ce jour a conclu à une efficacité du traitement ; (347) En comparaison au placebo, les femmes avec une PPD qui ont reçu la brexanolone ont eu une réponse plus élevée dès les 24 h (RR=1,34, IC à 95%

1,03-1,73) et qui a duré jusqu'au jour 7 (RR=1,32, IC à 95% 1,01-1,73). Elles ont aussi eu un taux de rémission statistiquement plus élevé que les utilisatrices du placebo des 24 h (RR=1,86, IC à 95% 1,03-3,34) et atteignant un pic à 60 h (RR=2,20, IC à 95% 1,31-3,70).(347) En terme de tolérance, très peu d'effets indésirables ont été rapportés, essentiellement des somnolences, vertiges et maux de tête. Dans 4 % des cas, il a été aussi rapporté un arrêt du traitement à cause de la sédation excessive et de perte de conscience.(348) Ce médicament fait partie du programme REMS (programme de stratégies d'évaluation et d'atténuation des risques) et nécessite une surveillance accrue durant son administration. La brexanolone en raison de son action rapide en 24 h comparativement aux ISRS qui requièrent 4-6 semaines pour agir, est utilisée dans le cadre des DPP postpartum modérées à sévères.(346)

2.5. Études existantes sur les associations entre les antidépresseurs et les issues étudiées

2.5.1. Association antidépresseurs-diabète gestationnel

Dans la population générale, des études ont été publiées concernant l'association entre les ADs et le risque de diabète de type 2 (DT2) dont 2 ECRs et 3 méta-analyses qui concordent sur le fait que les ADs seraient associés à une augmentation du risque de DT2. Les estimés reportés par ces études sont dans le tableau ci-dessous. Ces études sont concluantes sur le fait que les ADs augmentent de façon statistiquement significative le risque de DT2.

De même une étude publiée, suggère également que la prise d'ADs chez les jeunes (5-20 ans) est associée avec le risque de DT2 dans cette population (ISRS ou ISRN a (RR, 1,88 ; IC à 95 %, 1,34-2,64) et tricycliques ou autre AD cycliques (RR, 2,15 ; IC à 95 %, 1,06-4,36), mais pas pour les autres classes d'ADs (RR, 0,99 ; IC à 95 %, 0,66-1,50). (349)

La controverse entre les études déjà publiées se pose sur les classes et les types et la durée de traitement par ADs qui seraient associés spécifiquement au risque de DT2. Parmi les études qui ont regardé spécifiquement par classe d'AD, les résultats sont discordants en ce qui concerne les ISRS et les ISRN a. Des hypothèses ont été émises pour expliquer ces résultats notamment que les ISRS seraient dans un premier temps protecteurs et que l'effet sur l'augmentation du risque de DT2 ne serait visible que pour des expositions à plus long terme.

En ce qui concerne le risque de diabète gestationnel suite à une exposition aux ADs durant la grossesse, trois études ont été faites. Deux études de cohortes rétrospectives

ont regardé le diabète gestationnel avec une multitude d'autres issues chez la mère et l'enfant. La dernière étude et la plus récente s'est intéressée spécifiquement au diabète gestationnel suite à la prise d'un AD. (219, 350, 351)

La première étude de Wen et al, (219) publiée en 2006 et réalisée sur la base de données de la Saskatchewan a regardé spécifiquement les ISRS. Ils n'ont pas reporté d'association statistiquement significative pour le diabète gestationnel (aOR=1,31 (0,86-2,01). La seconde étude réalisée par Reis and Kallen (350) publiée en 2010 et réalisée en Suède a regardé les ADs toutes classes confondues et a reporté une augmentation du risque de diabète gestationnel (aOR= 1,37 (1,08-1,75). Cependant dans cette étude, la mesure de l'exposition aux ADs est basée sur les réponses aux questionnaires des femmes interviewées. Les résultats de ces études sont basés sur de petites tailles d'échantillon et n'ont pas été ajustés pour de nombreuses variables notamment les comorbidités et la comédication chez la mère ainsi que l'utilisation des services de santé. La taille d'échantillon n'a pas permis également d'investiguer par classes et types d'AD ainsi que pour le dosage et la durée de traitement.

L'étude la plus récente (351) est une étude de cohorte rétrospective, réalisée avec la base de données de Kaiser Permanente Washington. Elle s'étend sur une période de 13 ans (2001-2014). Dans cette étude les auteurs ont inclus 2845 femmes ayant eu un singleton vivant et susceptibles d'avoir un diabète gestationnel durant leur grossesse. Chez les femmes ayant eu une ou plusieurs prescriptions d'ADs dans les 6 mois avant la grossesse, ils ont comparé les femmes qui ont continué l'AD durant la grossesse (n=1634), versus celles qui ont arrêté (n=1211). Wartko et al ont trouvé que le risque de diabète

gestationnel est comparable entre les femmes qui continuent les ADs et celles qui les arrêtent (RR=1,10 IC à 95% 0,84-1,44). Ils n'ont également trouvé aucune différence statistiquement significative dans les dosages de glycémie entre les deux groupes (différence moyenne 2,3 mg/dl IC à 95 % -1,3-6,1 mg/dl). Ils rapportent une augmentation de risque respectivement pour la sertraline (RR=1,30 IC à 95% 0,90-1,88) et pour la venlafaxine (RR=1,52 IC à 95% 0,87-2,68) mais ces associations ne sont pas statistiquement significatives.

Les avantages de cette étude sont entre autres que la base de données contient des données cliniques notamment le poids avant gestation, L'IMC et les dosages de glycémie. De plus, ils ont considéré le biais de confusion possible liée à la maladie et sa sévérité. Cependant, la taille d'échantillon reste petite ce qui n'a pas permis d'investiguer toutes les classes d'ADs et certaines analyses manquent de puissance statistique.

En conclusion, les évidences sur l'association ADs et diabète gestationnel restent limitées.

Tableau 7. – Synthèse des études sur l’association antidépresseurs et Diabète (DT2 et diabète gestationnel)

Auteurs Année de Publication Pays	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d’échantillon/nombre de cas	aRR ou aOR ou aHR IC à 95 %	Ajustement pour facteurs de confusion
Rubin (352) 2010-USA	ECR	Diabetes prevention program (1996– 1999)	AD	2665	aHR=2,34 (1,32-4,15)	Race, âge, sexe, niveau d’études, glycémie, poids
Frisard (353) 2015-USA	ECR	Women health Clinical trial cohort and observational study (1993– 1998)	AD	WHI CT: 52,326/4171 WHI OS: 68,169/3624	- aHR=1,27 (1,13-1,43) pour WHI CT - aHR=1,35 (1,21-1,51) pour WHI OS	Âge, race, niveau d’études, activité physique, historique familial de diabète, tabagisme, IMC
Yoon (354) 2013	Méta analyse	3 Cas Témoins 9 Cohortes	ISRS ATC		aRR=1,49 (1,29-1,71)	IMC, activité physique, dépression
Bhattacharjee (355) 2013	Méta analyse	8 Études	ISRS ATC Autres	504,836	aHR=1,19 (1,08-1,32)	Âge, Race, niveau d’études, tabagisme, activité physique, IMC, Alcool, historique familial de diabète
Salvi (356) 2017	Méta analyse	4 Cas Témoins 16 Cohortes	ISRS Non- ISRS		aRR=1,27 (1,19-1,35)	IMC, dépression, âge, sexe, niveau d’études, historique familial de diabète
Burcu(349) — 2017-USA	Cohorte	Medicaid	ISRS ISRNa ATC	119,608	aRR=1,92 (1,43-2,57)	Caractéristiques sociodémographiques, administratives,

			Autres			psychiatriques, cliniques, utilisation de services de santé
Wen(219) 2006— Canada	Cohorte	Base de données administratives de la Saskatchewan (1989 – 2000)	ISRS	972 / 3878	aOR=1,31 (0,86-2,01)	Âge, bénéficiaire de l'assistance sociale, dépendance à l'alcool et aux drogues, parité
Reis and Kallen (350) 2010 — Suède	Cohorte	Swedish medical birth register	ADs	9724 / 68	aOR= 1,37 (1,08-1,75)	Âge, parité, IMC, tabagisme,
Wartko (351) 2019 - USA	Cohorte	Kaiser Permanente Washington	ADs ISRS	2845 / 1634	aRR=1,10 (0,84-1,44) sertraline :aRR=1,30 (0,90-1,88) venlafaxine :aRR=1,52 (0,87-2,68)	Race, parité, niveau d'éducation, poids avant la grossesse, IMC avant la grossesse, âge maternel, couverture Medicaid, Utilisation des services de santé, tabagisme, maladie psychiatrique

Note : aOR, Odds ratio ajusté ; aRR, risque relatif ajusté ; aHR, hasard ratio ajusté ; IC,

intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporel ; ADs, antidépresseurs ; ECR, essai

clinique randomisé ; ISRS inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; ISRN, inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrenaline ; ATC, antidépresseurs tricycliques

2.5.2. Association antidépresseur-dépression postpartum

L'utilisation des ADs durant la grossesse en prévention de la DPP n'a pas fait l'objet de nombreuses études et les connaissances sur le sujet restent limitées en raison des difficultés méthodologiques pour réaliser des études et du fait de ne pas pouvoir inclure les femmes enceintes dans les ECRs.

À ce jour, la littérature rapporte une dizaine d'études, dont deux qui sont controversées. La première étude (357) a été réalisée dans une clinique pour le traitement des troubles de l'humeur chez les femmes enceintes et post accouchement. Sur un échantillon de 23 femmes avec un antécédent de DPP, l'étude a duré 12 semaines et Wisner et Wheeler ont comparé des femmes sous monitoring versus des femmes sous monitoring en postpartum mais avec en plus un traitement AD. Le taux de récurrence est de 62,5 % dans le groupe des femmes uniquement sous monitoring versus 6,7 % chez les femmes qui reçoivent l'AD. Cette étude a conclu que le traitement par AD permet de réduire significativement le taux de récurrence. Cependant dans deux ECRs de petite taille, Wisner a regardé spécifiquement l'efficacité de la nortriptiline versus placebo (n=55) et de la sertraline versus placebo (n=22). L'étude sur la nortriptiline (358) n'a pas montré une différence statistiquement significative entre les groupes nortriptiline et placebo (p=1,00), les taux de récurrences sont respectivement de 23 % et de 24 %. L'étude avec la sertraline, (359) montre un taux de récurrence de 7 % dans le groupe sertraline versus 50 % dans le groupe placebo. Dans les trois précédentes études,

l'administration de l'AD s'est faite immédiatement après l'accouchement et la mesure des symptômes dépressifs entre 12-20 semaines après l'accouchement.

Dans une étude de cohorte prospective, Yonkers et al (360) ont recruté 778 patientes dans des cliniques obstétriques et des hôpitaux. Dans cette étude, ils ont comparé le taux de récurrence entre le groupe des femmes exposées aux ADs durant la grossesse et celles qui n'ont pas pris les ADs ; ils ont trouvé un taux de récurrence similaire entre les deux groupes (HR=0,88 ; IC à 95% 0,51-1,50). Cependant, il y a des limites à cette étude. Il y a une possibilité de sous détection à cause de l'outil utilisé et un biais de mémoire possible lié au fait que la mesure de l'utilisation des ADs est basée sur la déclaration des femmes interrogées. Ces deux limites peuvent entraîner une misclassification non différentielle ce qui a tendance à ramener les résultats vers la valeur nulle.

En revanche, une autre étude publiée par Cohen et al(361) a recruté les femmes dans des centres psychiatriques et a montré une augmentation drastique du risque de dépression majeure chez les femmes qui ont arrêté les ADs comparativement à celle qui ont continué (HR=5,0; IC à 95%=2,8-9,1) La différence de résultats observés par rapport à l'étude précédente pourrait s'expliquer par le choix des populations à l'étude. Dans l'étude de Cohen, les femmes ont été recrutées dans des centres psychiatriques et ont de ce fait des dépressions qui sont probablement plus sévères. Une deuxième différence est dans le choix de l'outil pour mesurer la dépression ; Cohen et al ont utilisé des interviews cliniques structurées (DSM IV) qui sont plus fiables alors que Yonkers et al ont utilisé l'outil, le composite international diagnostic interview qui n'est pas la référence pour

mesurer les symptômes dépressifs durant la grossesse ou en postpartum ce qui pourrait entraîner une sous-estimation du nombre de cas et in fine biaiser l'association vers la valeur nulle. Une autre étude plus récente, réalisée aux USA, trouve des résultats similaires mais plus modérés.(362)

Contrairement aux études précédentes, Lupatelli et al(363) dans une étude multinationale (12 pays européens), incluant 8069 femmes et utilisant un questionnaire électronique, ont interrogé des femmes enceintes ou ayant donné naissance depuis moins d'une année. L'étude a utilisé l'EPDS pour mesurer la prévalence des symptômes dépressifs chez les femmes en prénatal et en postpartum. Dans le groupe des femmes avec des symptômes dépressifs en prénatal (n=173), les auteurs ont évalué la sévérité des symptômes en postpartum suite à la prise d'un traitement AD durant la grossesse. Un total de 86 femmes sur les 173 ont eu recours à un AD durant la grossesse. Chez les femmes exposées à un AD durant la grossesse, les auteurs ont rapporté une réduction statistiquement significative des symptômes dépressifs en postpartum. ($\beta=-0,34$ IC à 95 % $=-0,66$ — ; $-0,02$). Les auteurs ont donc conclu que les ADs ont un effet préventif modéré sur la DPP et ceci dans les 6 premiers mois postpartum. Cette étude basée sur un échantillon représentatif (étude multinationale) et utilisant un questionnaire et des outils de mesure validés présente des limites qui pourraient invalider les résultats trouvés. Ces limites sont la petite taille d'échantillon (n=173), l'utilisation d'un questionnaire électronique et donc une possibilité de biais de sélection ; la mesure de l'exposition et de l'issue est basée sur la déclaration de la mère, il y a une possibilité de biais de rappel.

Une autre étude longitudinale de Pope et al(364) a inclus des femmes qui ont fréquenté une clinique périnatale afin d'étudier les troubles de l'humeur durant la grossesse et en postpartum. Cette étude a inclus des patientes avec un diagnostic de dépression majeure basé sur le DSM IV soit un total de 130 femmes. L'issue a été mesurée à quatre temps différents, 3e trimestre, 3 mois, 6 mois et 12 mois postpartum. Cette étude ne montre aucune différence entre les femmes qui sont traitées avec un AD versus celles qui ne reçoivent pas d'AD sur la récurrence des symptômes dépressifs. Par exemple, à 3 mois postpartum, le taux de récurrence est de 33,3 % chez les exposés et de 25 % chez les non-exposés mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,589$). Les avantages de cette étude sont le fait qu'elle prenne en compte une année postpartum et qu'elle identifie les cas aussi bien à l'aide de questionnaires autoadministrés que de diagnostics formels. Cependant, la taille d'échantillon est petite et comme le mentionnent les auteurs les femmes sont suivies à partir du 3e trimestre de grossesse et aucune information sur les antécédents notamment les antécédents de troubles de l'humeur n'est disponible.

Tableau 8. – Synthèse des études sur l'association antidépresseurs et dépression postpartum

Auteurs Année de Publicati on Pays	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillo n/nombre de cas	aRR ou aOR ou aHR IC à 95 %	Ajustement pour facteurs de confusion
Wisner (357) 1994- USA	Étude Open label	Clinique universitair e externe	AD en postpart um	23	Groupe monitoring vs groupe traité : 62,5 % vs 6,7 % p=0,008	
Wisner (358) 2001- USA	ECR	women's psychiatric outpatient program	nortripti lline	51	Nor: 6/26 0,23 (0,09-0,44) Placebo: 6/25 0,24 (0,09-0,45) (Fisher exact p = 1.00).	
Wisner (359) 2004- USA	ECR	women's psychiatric outpatient program	sertralini e	22	Ser: 1/14 0,07 (0,00-0,34) Placébo 4/8 0,50 (0,16-0,84) (p=0.04, Fisher's exact test).	

Yonkers (360) 2011- USA	Cohorte prospectiv e	Centres d'obstétriqu es et cliniques universitair es du Connecticut et western Massachuse tts.	AD pendant la grosses se	778	aHR= 0,88 (0,51- 1,50)	<ul style="list-style-type: none"> - Historique d'épisodes dépressifs - Dépression dans les 6 mois avant la grossesse - Âge au premier épisode dépressif - Nombre d'hospitalisations pour dépression - Âge - Race - Niveau d'études - IMC avant la grossesse - Hypertension - Diabète
Cohen (361) 2006- USA	Cohorte	Cliniques psychiatr iques	AD pendant la grosses se	201	Continue : 26 % 21/82 Discontinue : 68 % 44/65 HR= 5,0 (2.8-9.1)	<ul style="list-style-type: none"> - Centres cliniques - Nombre d'épisodes dépressifs précédents - Type d'ADs
Kimmel (362) 2015- USA	Cohorte	Johns Hopkins Women's Mood Disorders Center, UNC	AD pendant la grosses se	93	OR= 2,79 (1,36-5,66)	
Lupattell i (363)— 2018 — Europe	Étude transversa le	12 pays	AD pendant la grosses se	8069 173 avec des symptômes dépressifs avant la grossesse	86/173 $\beta = -0,34$ IC à 95 % = - 0,66 ; -0,02	Caractéristiques liées à la grossesse, socio démographiques, life style, liées aux soins de santé

Pope (364) 2018- USA	Étude de cohorte	Clinique périnatale	AD durant la grosses se	130	Aucun AD 5/15 (33,3 %) AD 5/20 (25 %) P=0,589	
-------------------------------	---------------------	------------------------	-------------------------------------	-----	--	--

Note : Note : aOR, Odds ratio ajusté ; aRR, risque relatif ajusté ; aHR, hasard ratio ajusté ;

IC, intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporel ; ADs, antidépresseur ; ECR,

essai clinique randomisé ;

Résumé de la revue de littérature

- Il y a peu de données existantes et actualisées au niveau national et international sur la dépression périnatale et l'utilisation des ADs, d'où la nécessité d'entreprendre des études.
- La dépression maternelle non traitée a pour conséquence des risques aussi bien pour le fœtus/enfant (prématurité, faible poids à la naissance et dépression à l'âge adulte) que pour la mère (saignements, hypertension gestationnelle/prééclampsie, suicide).
- Dans le traitement de la dépression durant la grossesse, les méthodes non pharmacologiques comme la psychothérapie sont recommandées en première intention pour les dépressions légères à modérées et les ADs sont réservés aux dépressions plus sévères.
- De nombreux risques à court et long terme pour le duo mère-enfant ont été aussi associés à l'utilisation gestationnelle des AD. On peut citer par exemple la prématurité, l'autisme, l'hypertension gestationnelle.
- Le diabète gestationnel et la dépression postpartum sont deux issues, maternels et très prévalentes de la période périnatale et qui ont des conséquences sur la santé de la mère et du fœtus/enfant durant la grossesse et en postpartum.

- En résumé les ADs sont de plus en plus utilisés en grossesse mais les données actualisées d'utilisation sont peu disponibles en grossesse, par ailleurs, ils pourraient être associés au diabète gestationnel mais les données de la littérature sont peu disponibles et controversées. De plus, leur usage en prévention de la dépression postpartum a fait l'objet de peu d'études dans la littérature et étant donné la prévalence de la dépression postpartum et ses conséquences, il est nécessaire d'évaluer l'efficacité en vie réelle des ADs durant la grossesse.

Chapitre 3 — Question de recherche et Objectifs

Trois études sont incluses dans cette thèse. Les principaux objectifs de ces études sont décrits ci-dessous :

3.1. Première étude : “Prevalence and time trends in depression and anxiety and maternal antidepressant use during pregnancy” soumise à CMAJ.

Cette première étude a pour objectifs primaires :

- de déterminer la prévalence et les tendances d'utilisation des ADs par classes et types durant les années 1998-2015
- de déterminer la prévalence et les tendances des diagnostics de dépression/anxiété chez les femmes enceintes.

3.2. Deuxième étude : « Antidepressants use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study ». Publiée dans le British Medical Journal open (BMJopen). 2019

Dans cette deuxième étude l'objectif primaire est de regarder le lien entre l'utilisation des ADs durant la grossesse et le risque de diabète gestationnel.

Objectifs secondaires :

- Examiner l'effet des différentes classes et types d'ADs
- Déterminer l'impact de la durée d'exposition

3.3. Troisième étude : « Patterns of antidepressants use during pregnancy and the risk of postpartum depression ». Soumise à Jama Psychiatry

Notre objectif primaire dans cette étude est de déterminer l'association entre les différents schémas d'exposition aux ADs durant la grossesse et le risque de dépression postpartum.

L'objectif secondaire est de déterminer le risque de dépression postpartum selon les classes d'ADs.

Chapitre 4 — Méthodologie

Ce chapitre décrit la méthodologie de recherche qui a été utilisée dans les trois études réalisées dans cette thèse. Dans la première partie du chapitre 4, on abordera la description de la source de données utilisée, la Cohorte des Grossesses du Québec (CGQ), notamment la description détaillée des bases de données qui la constituent et la stratégie de création de la CGQ ainsi que ses avantages et ses limites. Les trois autres parties du chapitre 4 s'intéresseront aux trois études réalisées, notamment les caractéristiques de ces études à savoir la population à l'étude, le devis de recherche, l'exposition et l'issue, les variables confondantes, les analyses statistiques, les analyses de sensibilité et les considérations éthiques.

4.1. Description de la source de données

La Cohorte des Grossesses du Québec (CGQ) est la source de données qui a été utilisée. (151) Il s'agit d'une cohorte populationnelle, longitudinale de femmes enceintes, établie par liaison entre quatre bases de données médico-administratives du Québec. Les bases de données jumelées sont : la banque de données de la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), la base de données des hospitalisations, Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière, MED-ÉCHO, le fichier des événements démographiques (naissance et registre de décès) de l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ) et la base de données du Ministère de l'Éducation, du Loisir et des Sports du Québec (MELS). La CGQ inclut toutes les grossesses assurées par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ entre janvier 1998 et décembre

2015. Ces données de grossesse sont disponibles pour les femmes couvertes par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ pendant au minimum les 12 mois avant le premier jour de gestation et durant toute la grossesse. Les données sur la mère et l'enfant après la fin de la grossesse sont aussi collectées. Les données de la CGQ sont mises à jour tous les trois ans et la dernière mise à jour date de 2015. La base de données du MELS n'a pas été utilisée dans nos études. Les bases de données utilisées dans les études incluses dans la thèse sont décrites ci-dessous :

4.1.1. Régie de l'assurance maladie du Québec

Le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ assure une couverture médicaments pour 3,7 millions des citoyens soit 46 % de l'ensemble de la population du Québec. Il s'agit d'une part des travailleurs non admissibles à un régime privé offert par l'entremise de leur employeur ou celui de leur conjoint, individus âgés de 65 ans ou plus, ou bénéficiaires de l'aide financière de dernier recours). Approximativement 36 % des femmes âgées de 15 à 45 ans bénéficient de l'assurance sur les médicaments de la RAMQ.(365) Cette base de données contient trois fichiers : le fichier démographique, le fichier des médicaments prescrits et le fichier des services médicaux. Le fichier démographique contient des informations sur la date de naissance, le sexe, le code postal et les dates d'adhésion au régime public d'assurance des médicaments. Le fichier des services médicaux contient des informations sur tous les services rendus incluant la date, le code du diagnostic selon la classification internationale des maladies -9e révision (CIM-9) et la 10e révision (CIM-10), les procédures thérapeutiques, la spécialité du médecin ainsi que le type d'établissement où le service a été procuré et les caractéristiques du

professionnel de la santé. Le fichier pharmaceutique comprend des informations sur toutes les prescriptions remplies, la spécialité du médecin traitant, la pharmacie où l'ordonnance a été servie, le nom du médicament, le dosage, la formulation, la quantité, la date et la durée de l'ordonnance. Les données du fichier des médicaments sont valides et fiables.

4.1.2. Base de données MED-ÉCHO

La base de données MED-ÉCHO est gérée par le ministère de la santé et des affaires sociales. Elle centralise l'information sur toutes les hospitalisations survenues dans les hôpitaux la province du Québec depuis 1980. Elle comprend des données sur l'âge gestationnel (calculé à partir du premier jour de la date des dernières règles jusqu'à la fin de la grossesse, validée au préalable par une échographie), le poids à la naissance et le type de naissance (simple ou multiple). Elle est la première base de données qui fournit l'âge gestationnel exact qui est indispensable pour déterminer la période de l'exposition. Les codes diagnostics (CIM-9 et CIM-10) contenus dans cette base de données ont été validés à partir des dossiers médicaux.⁽¹⁵¹⁾ MED-ÉCHO contient aussi des informations concernant l'âge du patient, le sexe, la date d'admission et le diagnostic principal et les diagnostics secondaires. Elle contient l'information sur les procédures médicales et les types d'hôpitaux. MED-ÉCHO ne contient pas d'informations sur les urgences et les cliniques ambulatoires.

4.1.3. Les registres des événements démographiques de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ)

Les fichiers de l'ISQ fournissent des données démographiques sur le père, la mère, l'enfant, le poids à la naissance, l'âge gestationnel à la naissance pour les naissances vivantes et les mortinaissances. Ils fournissent également des informations sur les décès dans le registre des décès. Une validation des données de ISQ sur le poids à la naissance et l'âge gestationnel a été faite en comparant ces données à celles fournies par les dossiers médicaux.(366)

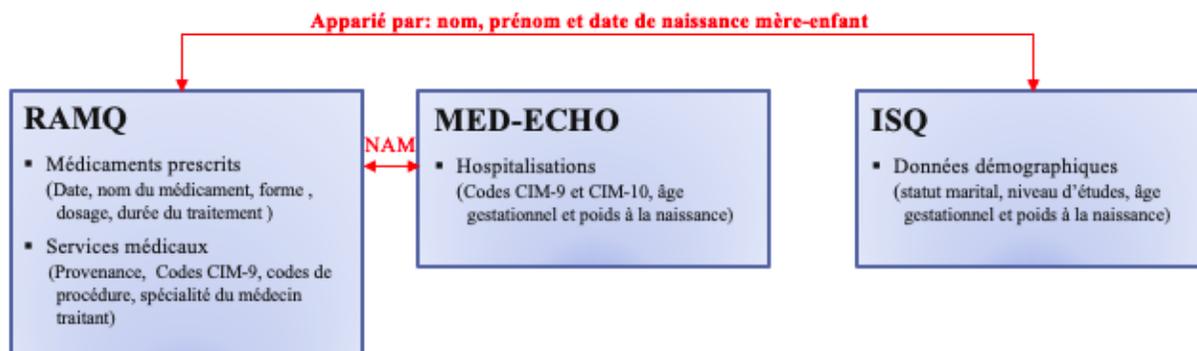
4.1.4. Stratégie de liaison des bases de données

Afin de créer la CGQ, la liaison entre les bases de données a été effectuée à l'aide d'un identificateur crypté unique (RAMQ et Med-Echo) et des dates de naissance, prénoms et noms de famille des mères et des bébés (RAMQ, ISQ et le MELS). La figure ci — dessous présente la stratégie de liaison des différentes bases de données. L'identifiant crypté unique de chaque sujet est fourni à l'équipe de recherche par la RAMQ. Les femmes enceintes sont identifiées par une visite prénatale dans la base de données de la RAMQ ou par une procédure thérapeutique liée à la grossesse à la RAMQ ou à Med-Echo (p. ex., échographie, amniocentèse, procédures liées à un avortement planifié ou spontané, accouchement, etc.).(151) Dans la CGQ, les femmes sont suivies depuis le début de la grossesse, définie comme le premier jour de la dernière période menstruelle confirmée par ultrason, jusqu'à la fin de la grossesse (avortement planifié ou spontané, ou accouchement, selon le premier). Le statut du nouveau-né (mortinaissance ou

naissance vivante) est obtenu par l'intermédiaire de la base de données de l'ISQ. Les femmes sont traitées et suivies de façon prospective dans le cadre de la gestion habituelle des soins de santé pendant et après la grossesse, et les enfants sont également suivis après la naissance. Les données sur les diagnostics médicaux des principales malformations congénitales dans les bases de données RAMQ et MED-ÉCHO se sont avérées valides.(366)

Cependant, certaines informations ne sont pas disponibles dans la CGQ notamment celles concernant les habitudes de vie de la mère (le tabagisme, la consommation d'alcool), l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle, l'usage des médicaments sans ordonnance, l'usage des plantes médicinales et de l'acide folique. Pour pallier ce manque d'information, un auto-questionnaire a été effectué sur un échantillon aléatoire des grossesses avec une naissance vivante entre janvier 1998 et décembre 2003. La CGQ est une cohorte de grossesses reconnue dans le monde entier et qui a permis de publier de nombreux articles.(36, 153, 367-369)

Figure 2. – Cohorte des Grossesses du Québec : stratégie de liaison des bases de données



RAMQ: Régie d'Assurance Maladie du Québec

MED-ECHO: Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

ISQ: Institut de la Statistique du Québec

MEES: Ministère de l'éducation et de l'enseignement supérieur

4.2. Méthodologie de la première étude

4.2.1. Justification de l'étude

La revue de la littérature a montré que les prévalences actualisées concernant la dépression/anxiété maternelle ainsi que l'usage des ADs sont peu disponibles et ceci surtout au Québec. De plus les données de la CGQ sont disponibles jusqu'en 2015 ce qui permet d'avoir des données concernant 17 ans de suivi et d'évaluer l'impact des changements dans les lignes directrices sur la pratique professionnelle. Les études existantes ont montré que les types d'ADs privilégiés (182, 187) durant la grossesse dépendent et varient en fonction du contexte et l'objectif était de déterminer si les pratiques de prescription au Québec concordent avec les lignes directrices en vigueur (147) et si ces pratiques sont les mêmes que celles qui existent dans d'autres contextes. Cette étude a été aussi réalisée en préambule aux études d'association notamment l'association avec le diabète gestationnel et la dépression postpartum.

4.2.2. Devis d'étude

Le devis d'étude utilisé pour répondre à l'objectif de l'étude qui est de déterminer les prévalences de dépression/anxiété et d'utilisation des ADs dans la population des femmes enceintes au Québec, est un devis de type étude descriptive qui est adapté pour cet objectif dans la mesure où ce devis permet de décrire et de quantifier l'importance d'un phénomène dans une population donnée. (370) Il s'agit d'une étude de type

observationnelle, rétrospective et longitudinale parce que l'étude est réalisée avec les données collectées de la CGQ et sur la période de 1998 à 2015.

4.2.3. Population à l'étude

En utilisant la CGQ, la population à l'étude pour ce projet est constituée des femmes enceintes âgées de 15 à 45 ans ayant des grossesses identifiées entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2015. Ces grossesses doivent être couvertes par le régime public d'assurance médicaments pendant 6 mois avant la grossesse et durant la grossesse et donnant lieu à une naissance vivante.

4.2.4. Définition de l'utilisation des ADs

Les femmes qui utilisent un AD au cours de la période d'étude seront identifiées par le fait d'avoir au moins une ordonnance remplie à tout moment pendant leur grossesse. Les ordonnances seront identifiées dans le fichier pharmaceutique de la RAMQ à l'aide des codes DC. Nous examinerons les tendances de l'utilisation des ADs au cours de la période d'étude en calculant une prévalence pour chaque année de suivi. Les tendances et la prévalence de l'utilisation des classes d'ADs et de chaque médicament seront également étudiées. Les classes d'ADs qui seront explorées sont : ISRS, ISRN, ATC, IMAO et autres. Les données sur les prescriptions d'ADs ont été validées par rapport aux informations rapportées par les mères au sein de la population étudiée et se sont avérées avoir une valeur prédictive positive élevée (PPV 100%) et la valeur prédictive négative (NPV 96%).(371)

4.2.5. Définition d'un diagnostic de dépression ou d'anxiété

La dépression et l'anxiété sont souvent concomitantes et sont les deux indications pour lesquelles les ADs sont recommandés durant la grossesse. (147) La dépression/anxiété a été définie par la présence chez une femme enceinte d'au moins un diagnostic de dépression ou d'anxiété, identifié à l'aide des codes diagnostic de la CIM-9 ou de la CIM-10 entre le premier jour de gestation et la date d'accouchement. Les codes utilisés ont été identifiés dans les dossiers médicaux de la RAMQ et dans les archives d'hospitalisation MED-ECHO -Québec. Un diagnostic de dépression ou d'anxiété a été défini comme la présence de l'un des codes CIM-9 suivants : 296.0-296.9, 300.0, 300.4, 309.0-309.9, 311.0-311.9 ou des codes CIM-10 : F30-F34, F38-F41, et F43. Les codes de la CIM utilisés dans cette étude n'ont pas fait l'objet d'une validation dans la CGQ mais ont déjà été validés dans d'autres bases de données comme rapporté dans la revue systématique de Fiest et al.,(ICD-9, PPV 89,7 %,NPV 91,6 % ; ICD-10, PPV 89,5%, NPV 92,0%).(372)

4.2.6. Calcul des prévalences

Selon le livre de Strom, la prévalence d'une maladie est une mesure de la fréquence de la maladie. Plus précisément, il s'agit du nombre de cas existants de la maladie dans une population définie à un moment donné ou sur une période définie, divisé par le nombre de personnes dans cette population.(373)

La prévalence annuelle d'utilisation de médicaments ADs sera calculée en additionnant au numérateur toutes les femmes enceintes avec une ordonnance d'au

moins un médicament AD au cours de l'année d'étude. Le nombre de femmes ainsi calculé sera ensuite divisé par le nombre total de femmes enceintes au cours de cette année calendrier. L'année considérée est l'année de l'accouchement. La prévalence annuelle sera calculée pour chaque classe et chaque type de médicaments AD.

La prévalence annuelle du diagnostic de dépression/anxiété sera calculée en additionnant au numérateur toutes les patientes présentant au moins un diagnostic de dépression ou d'anxiété durant la grossesse. Le nombre calculé de patientes sera alors divisé par le nombre total de femmes enceintes durant cette année calendrier qui correspond à l'année d'accouchement de la femme.

4.2.7. Analyses statistiques

Des analyses statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser la population à l'étude. Les tests de Student et les tests de khi-carré ont été utilisés pour comparer, respectivement, les variables continues et les variables de type catégorique. Les prévalences annuelles seront calculées aussi bien pour l'utilisation des ADs que pour les diagnostics de dépression/anxiété. Nous avons utilisé le test Cochran-Armitage pour tester les tendances temporelles sur la période allant de 1998 à 2015. Ce test donne des résultats similaires à une régression linéaire. (374) Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de $p < 0,05$ avait été considérée comme statistiquement significative. La version 9.4 de SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC) sera utilisée pour la manipulation et l'analyse des données.

Des analyses supplémentaires ont été réalisées pour mieux expliquer le lien entre l'augmentation de la prévalence de l'utilisation des ADs et celle de la dépression/anxiété durant la grossesse.

– Nous avons regardé le nombre de femmes qui utilisent un AD et qui ont un diagnostic de dépression/anxiété

– Nous avons regardé les utilisations prévalentes c'est-à-dire les femmes exposées avant la grossesse et qui continuent durant la grossesse ou qui arrêtent et celles qui commencent l'AD durant la grossesse (utilisation incidente).

– Pour mieux expliquer l'augmentation de l'utilisation des ADs chez la femme enceinte nous avons exploré les indications possibles en se basant sur la littérature : dépression, anxiété, autres maladies psychiatriques (maladie bipolaire, schizophrénie, TOC...), troubles du sommeil.(195)

– Dans les ADs utilisés pour des indications non recommandées par les lignes directrices, on retrouve le trazodone et l'amitriptyline qui sont utilisés à faible dose pour les douleurs et les troubles du sommeil. Nous avons fait une simulation sur les femmes de la cohorte exposées à l'amitriptyline en considérant qu'une utilisation exposition à des doses faibles (≤ 15 mg ou 15-25 mg) correspond à des indications pour la gestion des douleurs et des migraines et une utilisation à des doses au-delà de 25 mg serait destinée au traitement de la dépression/anxiété.

4.2.8. Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique à la recherche du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine et par la Commission d'accès à l'information (CAI) du Québec

4.3. Méthodologie de la deuxième étude

4.3.1. Justification de l'étude

Cette étude a été réalisée pour évaluer l'effet de l'exposition aux ADs sur le risque de diabète gestationnel qui survient après la 20^{ème} semaine de grossesse. Cette étude est justifiée d'une part en raison des risques à court et à long terme, pour le fœtus/le nouveau-né ainsi que la mère, liés à la présence d'un diabète gestationnel et d'autre part parce que très peu d'études existent sur l'association entre l'utilisation des ADs durant la grossesse et le risque de diabète gestationnel. Les études existantes sont controversées et comportent des limites méthodologiques (taille d'échantillon, ajustement, biais de confusion résiduel) que nous avons prises en compte dans cette étude.

4.3.2. Devis d'étude

Le devis utilisé pour cette recherche sera celui d'une étude observationnelle, rétrospective de type étude cas-témoin nichée dans une cohorte. Cependant, la collecte des données est prospective. Dans le devis cas témoins niché dans une cohorte, on définit une cohorte dans un premier temps puis on identifie les cas dans cette cohorte. Ensuite, pour chaque cas, un nombre spécifique de contrôles est choisi et apparié parmi ceux de

la cohorte qui n'ont pas développé la maladie au moment de l'apparition de la maladie chez le cas. (375) Le nombre de contrôles sélectionnés par cas peut varier. Pour l'analyse cas-témoins avec appariement, il est admis que le gain de puissance est significatif pour chaque contrôle supplémentaire jusqu'à quatre contrôles par cas, mais devient négligeable au-delà de ce rapport. Cependant, lorsque la prévalence du médicament à l'étude est inférieure à 15 % chez les témoins, le rapport témoin/cas pourrait facilement augmenter à 10 ou plus, ce qui augmenterait la probabilité d'avoir des paires discordantes dans le statut d'exposition. Étant donné la faible prévalence de l'exposition aux antidépresseurs chez les témoins de notre étude (4,1 %), nous avons sélectionné 10 témoins pour chaque cas à la date d'index (qui est la date du calendrier de l'évènement) qui ont ensuite été appariés à l'âge gestationnel à la date d'index et l'année de la grossesse.

Plusieurs paramètres sont importants dans ce type de devis ; un appariement sur le temps est une caractéristique essentielle du devis et les contrôles sont appariés aux cas sur une durée de temps notamment l'âge, la date d'entrée dans la cohorte ou dans le cas de cette étude, l'âge gestationnel au moment du diagnostic. De plus, un membre de la cohorte qui sert de contrôle à un certain point dans le temps pourrait plus tard être un cas et un membre de la cohorte peut être choisi comme un contrôle pour plus d'un cas. Ce type de devis à l'avantage de rassembler les forces d'une étude de cohorte et d'un cas témoin. Elle permet de respecter la temporalité entre l'exposition et l'issue parce qu'il s'agit d'une étude longitudinale et l'exposition et l'issue sont bien mesurées dans le temps ce qui limite les erreurs de mesure et le biais de rappel. Par ailleurs le fait que les contrôles

soient issus de la même population que les cas, limite la présence d'un éventuel biais de sélection. L'avantage commun avec une étude cas-témoin est la possibilité de pouvoir étudier des issues qui sont rares (prévalence inférieure à 10 %) comme le diabète gestationnel. Ce devis est adapté pour cette étude en raison de la nature de l'exposition (exposition aux ADs) qui varie dans le temps. De plus le devis cas témoin niché dans une cohorte est efficient, car il permet en analysant un échantillon des données d'obtenir un résultat fiable sans avoir une perte de puissance statistique. Le devis cas témoin apporte un avantage computationnel surtout quand on a une large base de données. (376, 377)

4.3.3. Population à l'étude

La population à l'étude est constituée des grossesses des femmes qui répondent aux critères d'inclusion de la CGQ à savoir, des femmes qui sont assurées de façon continue par la RAMQ pour les médicaments pour une période de 6 mois avant la grossesse ainsi que durant toute la période de la grossesse. Le fait que les femmes soient assurées dans les 6 mois avant le début de la grossesse permet de tenir compte de cette période pour ajuster pour les comorbidités et l'utilisation des services de santé chez la mère.

Les critères d'inclusion spécifiques de l'étude sont d'avoir donné naissance à un singleton entre janvier 1998 et décembre 2015 et d'avoir une durée de gestation minimale de 20 semaines. En effet le risque de diabète gestationnel apparaît en général à partir de 20 semaines de gestation. C'est pour cette raison que les avortements et les fausses couches ont été exclus, car elles ne répondent pas aux critères de 20 semaines de gestation et de plus les femmes avec ces issues de grossesse sont différentes des femmes

ayant donné naissance à un enfant. Les grossesses multiples ont été exclues aussi, car les femmes avec une grossesse multiple sont selon la littérature plus à risque de diabète gestationnel. Les diabétiques de type 1 et type 2 sont également exclues entre 6 mois avant la grossesse et 20 semaines de gestation, car elles ne sont pas à risque de diabète gestationnel et beaucoup de diabète de type 1 ou 2 méconnus sont diagnostiqués dans les premières semaines de grossesse. Dans le but d'avoir une population homogène et parce la fibrose kystique et le surpoids/l'obésité sont connus pour être des facteurs augmentant le risque de diabète gestationnel, les femmes ayant ces deux types d'antécédents ont été aussi exclues de l'étude.

4.3.4. Définition de l'issue et identification des cas et des contrôles

L'issue étudiée, le diabète gestationnel, est identifiée dans les fichiers médicaux et pharmaceutiques de la RAMQ ainsi que dans Med Écho. La définition opérationnelle utilisée est la suivante :

Les cas de diabète gestationnel sont identifiés soit à l'aide des codes diagnostiques de la Classification Internationale des Maladies 9e et 10e éditions (CIM 9-10), correspondant au diabète gestationnel et au diabète de type 2 (CIM9 : 250.0-250.9, 648.0, 648,8, 790,2, 775,1 or CIM10 : E10-E14, O24, R73.0) ou à l'aide d'une prescription dispensée pour un antidiabétique recommandé durant la grossesse (Insuline, glyburide ou metformine),(378) ceci après 20 semaines de gestation et en fonction de celui qui survient en premier). Cette définition a été utilisée dans des études précédentes.(278) Pour chaque cas, la date index sera la date de première identification du diabète gestationnel.

Une étude de validation a rapporté une bonne VPP (85 %) et VPN (99 %) pour le diabète gestationnel. (379)

Pour chaque cas, 10 contrôles au hasard parmi ceux qui sont à risque au moment du diagnostic du cas ont été sélectionnés. Ces contrôles ont été appariés aux cas pour deux variables, l'âge gestationnel à la date d'index (c.-à-d. la date du calendrier au moment du diagnostic de diabète gestationnel) et l'année de la grossesse. Comme une femme pourrait contribuer avec des grossesses répétées pendant la période d'étude, les cas et les contrôles ont été appariés sur l'année de la grossesse.

En raison de la faible prévalence de l'exposition, un nombre de 10 contrôles a été utilisé dans le but d'avoir une efficacité statistique en augmentant le nombre de paires cas/contrôles discordantes.

4.3.5. Définition de l'exposition

L'exposition aux AD est identifiée dans les fichiers pharmaceutiques de la RAMQ à l'aide des codes de dénomination commune, codes DC. L'exposition est définie par le fait d'avoir au moins une prescription dispensée pour un AD entre le premier jour de grossesse et la date index. Les prescriptions dispensées avant le début de la grossesse mais dont la durée de traitement chevauche le premier jour de grossesse sont également prises en compte.

L'exposition est définie de plusieurs manières.

1. Elle est définie par une variable dichotomique. Les grossesses exposées aux ADs sont catégorisées « exposées » et comparées aux grossesses non exposées aux ADs entre le premier jour de grossesse et la date index (catégorie de référence).

2. 6 catégories mutuellement exclusives seront étudiées pour les classes d'AD : (1) ISRS, (2) ISRSNa, (3) ATC, (4) Autres, (5) plus de 2 classes et (6) aucune exposition (catégorie de référence). Cette catégorisation permet d'étudier l'effet des différentes classes d'une part parce que les mécanismes d'action varient en fonction de la classe pharmacologique (380) et d'autre part parce que les études dans la population générale restent controversées sur le risque de diabète associé aux ISRS. (354, 381) De plus, une étude précédente sur le diabète gestationnel n'a pas pu étudier l'effet de toutes les classes notamment les ATC en raison de la petite taille d'échantillon. (351)
3. 10 catégories mutuellement exclusives sont étudiées pour les types d'AD : (1) citalopram, (2) fluoxétine, (3) fluvoxamine, (4) paroxétine, (5) sertraline, (6) venlafaxine, (7) amitriptyline and (8) autres (cette catégorie regroupe tous les autres ADs). Les grossesses exposées à au moins 2 AD sont classées dans la catégorie (9) « combiné ». Les grossesses n'ayant eu aucune exposition aux ADs, sont considérées comme étant la catégorie de référence. Nous avons étudié principalement les différents ISRS et ISRSNa parce que ce sont les classes d'ADs recommandés par les lignes directrices et les plus prescrites chez les femmes enceintes. De plus, l'effet sur la glycémie serait variable au sein de la classe des ISRS. (382)
4. L'exposition est également définie en fonction de de la durée de traitement AD dans la période allant du premier jour de grossesse à la date index. Ce qui correspond : Nombre de jours de traitement à la disposition du patient. Les jours

d'approvisionnement dépassant la fin de la période à l'étude seront exclus du calcul. La variable durée de traitement est ensuite catégorisée comme suit : aucune exposition (référence), faible durée (1 jour \leq durée < 90 jours), durée moyenne (90 jours \leq durée < 180 jours), longue durée (180 jours \leq durée). Deux précédentes études dans la population générale et dans une population pédiatrique ont étudié l'effet de la durée d'exposition. (349, 381) Cependant, aucune étude sur la durée d'exposition aux ADs et le risque de diabète n'existe chez la femme enceinte.

Les données sur les prescriptions d'ADs ont été validées par rapport aux rapports maternels au sein de la population étudiée et des valeurs prédictives élevées ont été trouvées pour ces médicaments dont l'usage est souvent chronique (VPP 100 % et VPN 96 %).(371)

4.3.6. Les variables de confusion potentielles

Les variables d'ajustement ont été identifiées à partir de la revue de littérature. Il s'agit des facteurs de risque du diabète gestationnel. Les variables indépendantes et facteurs de confusion potentiels énumérés ci-dessous sont pris en compte dans les analyses ajustées.

- Variables sociodémographiques : âge maternel, statut d'assurance médicaments pour la RAMQ (adhérent ou prestataire de la sécurité du revenu) et le lieu de résidence, déterminés au premier jour de la grossesse.
- L'historique de dépression ou d'anxiété identifié entre 6 mois avant la grossesse et le premier jour de grossesse à l'aide des codes diagnostiques CIM 9-10 et des codes DC pour les prescriptions d'ADs.
- Les comorbidités : hypertension, asthme, maladies cardio-vasculaires, maladies de la thyroïde et syndrome des ovaires polykystiques identifiés soit par des diagnostics ou des prescriptions dispensées (uniquement des diagnostics pour maladies cardio-vasculaires, obésité et syndromes des ovaires polykystiques). Les comorbidités seront identifiées entre 6 mois avant le premier jour de grossesse et la date index.
- La comédication : Toutes les prescriptions pour d'autres médicaments à l'exception des antidépresseurs ainsi que des médicaments pour les autres comorbidités déjà pris en compte seront identifiées entre le premier jour de grossesse et la date index à l'aide des codes DC.
- L'utilisation des services de santé : visites à l'urgence et hospitalisations, visites chez le médecin généraliste et visites chez le psychiatre.

Certaines variables ne sont pas disponibles dans la CGQ à savoir l'origine ethnique, et les variables concernant le style de vie comme le tabagisme et la pratique d'activité physique. Ces variables n'ont pas fait l'objet d'ajustement.

4.3.7. Les analyses statistiques

Pour étudier cette association, dans un premier temps des analyses descriptives visant à comparer les variables entre les cas et les contrôles ont été réalisées. Des tests de t sont utilisés pour les variables continues et des tests de χ^2 pour les variables catégorielles.

Pour déterminer les mesures d'association, un modèle de régression logistique conditionnelle a été utilisé. Ce modèle est adapté pour le type de variable dépendante étudiée, c'est-à-dire une variable dichotomique. De plus ce modèle permet de prendre en compte l'appariement entre les cas et les contrôles. Des mesures d'associations spécifiquement des OR bruts et ajustés pour les variables de confusion mentionnées dans la partie 4.3.5 ainsi que des intervalles de confiance à 95 % (ICs) sont calculés à l'aide du modèle de régression logistique conditionnelle. Tous les tests sont bilatéraux et une valeur $p < 0,05$ sera considérée comme statistiquement significative. L'ensemble des analyses est effectué avec la version 9.4 SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Pour tester la robustesse des résultats, des analyses de sensibilité sont effectuées en complément des analyses principales de l'étude. Une série de 6 analyses de sensibilité ont été effectuées :

- 1) Nous avons restreint la population de l'étude aux femmes souffrant de dépression ou d'anxiété avant la grossesse, identifiées par un code de diagnostic pour la dépression ou l'anxiété ou une ordonnance d'AD dans les 6 mois précédant le premier jour de gestation. Cette méthode nous a permis de prendre en compte la

confusion potentielle par indication. En effet une des méthodes pour contrôler le biais de confusion est la restriction.

- 2) Afin d'éviter un potentiel biais d'observation non différentiel qui pourrait sous-estimer la véritable association, nous avons examiné les diagnostics de diabète gestationnel strictement entre la semaine 24 et la semaine 28 comme recommandé par les lignes directrices.
- 3) Pour garantir la temporalité, nous avons examiné l'exposition à l'intérieur de la fenêtre entre le premier jour de gestation et 15 jours avant la date index.
- 4) Les femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel peuvent être à risque de diabète gestationnel dans une grossesse future, nous avons inclus des femmes ayant ces antécédents dans la cohorte et ajusté pour cette variable pour tenir compte de la confusion liée à l'historique de diabète gestationnel.
- 5) Comme une femme pourrait contribuer à l'étude avec des grossesses répétées, et ces grossesses au sein de la même femme peuvent être corrélées, nous avons effectué une analyse supplémentaire utilisant l'équation d'estimation généralisée (GEE), qui est une méthode utilisée pour traiter la corrélation intra-sujet.(383, 384) Les résultats obtenus par la méthode GEE ont été comparés aux résultats de l'analyse principale.
- 6) Dans l'analyse principale, les femmes souffrant d'obésité et de surpoids ont été exclues, car l'obésité/surpoids peut être un facteur de confusion et/ou un

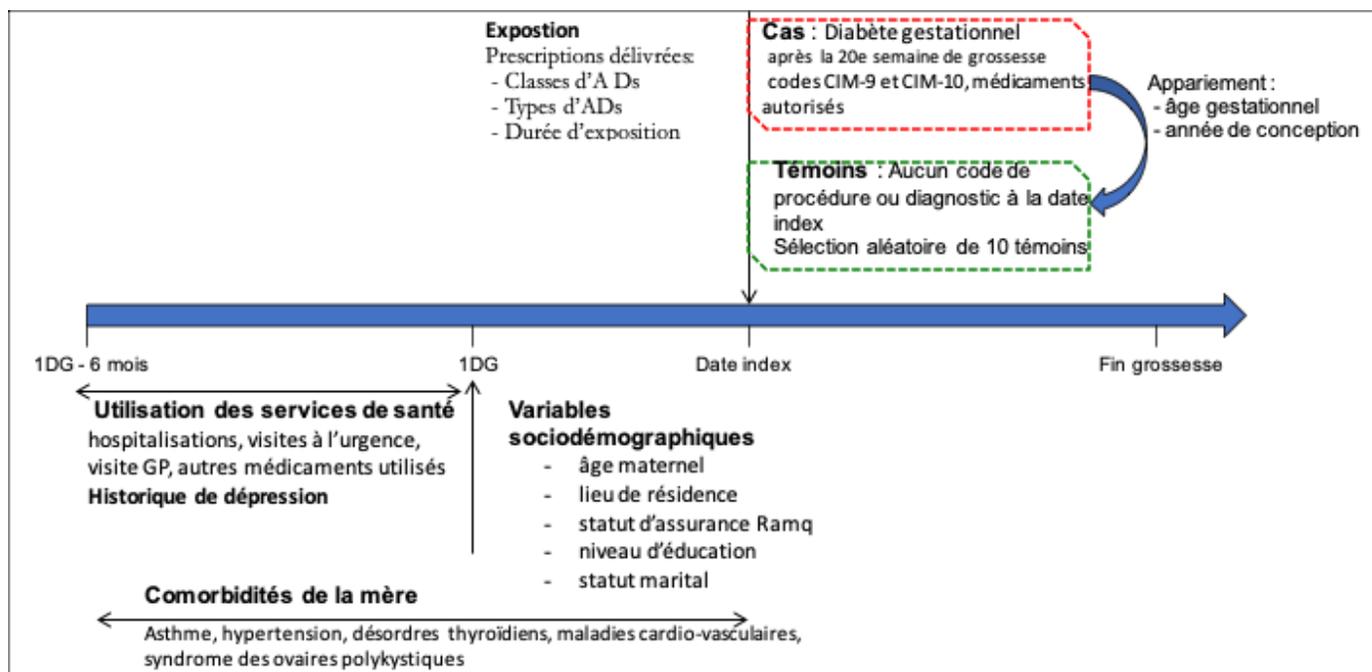
modificateur d'effet. Nous avons effectué la même analyse dans le sous-groupe des femmes souffrant d'obésité et de surpoids.

4.3.8. Les considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique à la recherche du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine et par la Commission d'accès à l'information (CAI) du Québec.

4.3.9. Schéma récapitulatif de l'étude

Figure 3. – Schéma récapitulatif de l'étude 2



Note : ADs, antidépresseurs ; CIM-9/CIM-10, classification internationale des maladies version 9 et 10 ; GP, médecin généraliste ; RAMQ, régie de l'assurance maladie du Québec.

4.4. Méthodologie de la troisième étude

4.4.1. Devis d'étude

Pour cette étude, un devis de cohorte observationnelle rétrospective, longitudinale réalisée sur les données collectées prospectivement de la CGQ a été adopté. Ce devis est adapté, car il permet de suivre les femmes enceintes exposées et non exposées durant toute leur grossesse et en postpartum. Ce devis permet d'assurer la chronologie entre l'exposition et la survenue de l'issue.

Une analyse de survie a été réalisée pour l'analyse, car la variable d'intérêt est le temps pour la survenue du diagnostic de DPP et non la survenue ou non de l'évènement comme dans le cadre d'une régression logistique. Ce devis est plus complexe et plus informatif et présente quelques spécificités. Il possède une bonne puissance statistique pour détecter des effets statistiquement significatifs liés à l'exposition et les informations données par les censures sont prises en compte. (385)

4.4.2. Population à l'étude

La population à l'étude est définie par les femmes de la CGQ avec des grossesses ayant une couverture assurance médicaments en continu durant les 12 mois avant le premier jour de gestation et pendant la grossesse, qui avaient (1) un diagnostic de dépression et/ou d'anxiété ou ont été exposées aux AD dans les 12 mois précédant la grossesse et (2) dont l'issue de grossesse est un singleton vivant. Nous avons limité notre cohorte à un échantillon de femmes déprimées/anxieuses diagnostiquées ou traitées

dans l'année précédant leur grossesse, afin de contrôler pour le possible biais de confusion lié indication.

Toutes les grossesses répondant aux critères d'exclusion suivants n'ont pas été incluses dans la cohorte :

– Les grossesses se terminant par un avortement planifié ou une fausse couche n'ont pas été incluses d'une part parce qu'elles ont un risque de dépression postpartum différent de celui des femmes ayant eu un accouchement avec une naissance vivante et d'autre part pour faciliter les comparaisons avec les études antérieures sur la dépression postpartum qui n'ont considéré que les femmes ayant eu un accouchement avec naissances vivantes. Aucune mortinaissance n'a été identifiée dans la cohorte.

– Les grossesses multiples ont été exclues, car le risque de dépression postpartum est différent comparé aux femmes ayant eu un singleton. Une étude a montré que les femmes ayant une grossesse multiple ont 43 % plus de risque de dépression postpartum comparativement aux femmes ayant une grossesse singleton. (386)

– les grossesses avec moins de 12 mois de couverture RAMQ après l'accouchement ont été exclues, car selon les études précédentes la période pour développer la dépression postpartum est d'un an après l'accouchement.

– les grossesses sans antécédents de dépression avant la grossesse. Le risque de dépression durant la grossesse et en postpartum chez les femmes ayant un antécédent de dépression avant la grossesse est plus élevé que celui chez les femmes sans antécédent. En effet, l'historique de dépression avant la grossesse est un facteur de risque majeur de dépression postpartum comme mentionné dans la revue de littérature

sur les facteurs de risque de la dépression postpartum section 2.4.2.3. De plus, la population de femmes avec des antécédents de dépression constitue une population à risque avec des habitudes de vie et des comorbidités spécifiques. Afin de contrôler pour le biais de confusion lié à l'indication, la restriction de la population à l'étude à ce groupe de femmes homogène a été utilisée.

La date d'entrée de la cohorte d'étude est définie comme la date d'accouchement. La date d'entrée de la cohorte d'étude a été fixée selon la définition de PPD, qui se produit habituellement de la période allant des 4 semaines suivant l'accouchement à 1 an postpartum. Les femmes sont suivies de l'accouchement jusqu'à la date de l'index (premier diagnostic de DPP défini par un code CIM 9 ou CIM 10) ou jusqu'à la fin de la couverture d'assurance de la RAMQ ou jusqu'à la fin de l'année de suivi après l'accouchement ou le 31 décembre 2015, selon l'évènement qui arrive en premier.

En appliquant les critères d'inclusion et d'exclusion, la cohorte finale est constituée de 30,872 grossesses.

4.4.3. Définition de l'exposition

Pour définir l'exposition dans cette étude, nous avons classé les grossesses en cinq groupes mutuellement exclusifs selon les modèles d'utilisation des AD. Les femmes qui ont utilisé des ADs pendant toute leur grossesse ont été définies comme des utilisatrices en continu. Les femmes qui n'ont eu la dispensation d'AD que pendant le premier trimestre ont été définies comme des utilisatrices du premier trimestre. Les femmes qui ont commencé et arrêté les ADs au cours du deuxième ou du troisième trimestre ont été

définies comme des utilisatrices du deuxième et du troisième trimestre. Les femmes ayant une exposition discontinue parce qu'entre leurs deux périodes d'exposition (avec la première période d'exposition en tenant compte du nombre de jours couverts par la prescription initiale — un délai de grâce (50 % des jours couverts par la prescription initiale), elles ont arrêté les AD pendant plus de 7 jours, ont été définies comme des utilisatrices intermittentes. Le groupe de référence (non exposées) était composé de femmes qui n'utilisaient aucun AD pendant la grossesse. L'information concernant l'exposition aux AD durant la grossesse a été collectée à partir des données du fichier pharmaceutique de la RAMQ. Nous avons identifié 8,085 femmes exposées aux ADs et 22,787 femmes non exposées. Dans une analyse de sous-groupe, nous avons regardé l'effet des différentes classes d'ADs (ISRS, ISRN, ATC et autres).

4.4.4. Définition de l'issue et période de suivi

L'issue prise en compte dans cette étude est les cas hospitalisés de DPP. Ces cas ont été identifiés en utilisant le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO. À l'heure actuelle aucune définition de la DPP n'a été validée ; pour réaliser notre étude, nous sommes basés sur les études qui ont été publiées à ce jour, et nous avons choisi de sélectionner des cas hospitalisés pour augmenter la spécificité. Les diagnostics ont été définis selon la classification internationale des maladies, CIM 9 et CIM 10, qui fait référence aux « troubles mentaux qui compliquent l'accouchement de grossesse ou le puerpérium » et, les codes suivants ont été utilisés code ICD-9-CM : 648,4 ou ICD-10-CM codes : O99.3, F530-F539. Les cas hospitalisés de DPP ont été évalués entre la date de

l'accouchement et jusqu'à 12 mois postpartum. Au total, 89 cas de PPD ont été respectivement identifiés chez les exposées et les non exposées.

4.4.5. Les variables de confusion potentielles

La revue de la littérature a permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque pour la DPP qui sont principalement biologiques ou psychosociaux. Dans notre étude, nous n'avons pas été en mesure de prendre en compte tous les facteurs biologiques, car l'information sur ces variables n'est pas disponible dans notre base de données. En outre, ces facteurs ainsi que le mécanisme impliqué dans le début de la DPP sont encore controversés. Cependant, nous avons pris en compte certaines variables telles que les comorbidités maternelles. Nous ne pouvons pas ajuster pour les variables obstétricales et pédiatriques, qui sont des facteurs de risque de la DPP, tels que le mode d'accouchement, la prématurité, le poids à la naissance ou l'allaitement maternel parce que ces variables sont sur le chemin causal et nos résultats seraient sous-estimés.

Les informations concernant le style de vie telles que le poids de la mère, le tabagisme et la consommation d'alcool sont soit manquantes ou pas totalement disponibles, mais le fait de restreindre notre population à des femmes déprimées avant la grossesse sélectionne un groupe de femmes qui est potentiellement homogène du point de vue de ces variables ce qui atténue l'impact sur nos résultats du non-ajustement pour ces variables.

Pour résumer, les variables de confusion potentielles prises en compte dans notre modèle sont classées en quatre groupes. Les variables sociodémographiques (1)

comprenant l'âge maternel, la réception de l'aide sociale et la zone de résidence (urbaine/rurale). Les (2) comorbidités maternelles au cours de la grossesse et dans les 12 mois précédents, à savoir l'hypertension (chronique et gestationnelle), le diabète (type 1 et de type 2 et gestationnel), l'asthme, l'épilepsie et les troubles thyroïdiens, identifiés à partir de diagnostics ou d'ordonnances remplies. Les (3) services d'utilisation des soins de santé au cours de l'année précédant la grossesse, y compris les visites à un psychiatre, les hospitalisations ou les visites aux services d'urgence, ont été utilisés pour prendre en compte la confusion potentielle due à la sévérité de la dépression. Le (4) nombre de médicaments consommés autres que les ADs, les médicaments antidiabétiques, les médicaments de l'hypertension, les médicaments de l'asthme, les antiépileptiques et les médicaments pour la thyroïde au cours de l'année précédente. Les antécédents de dépression maternelle, d'anxiété et d'autres troubles mentaux sont pris en compte par le type de devis choisi ; nous avons ajusté également pour troubles liés à la consommation d'alcool, les troubles liés à la consommation de drogues et l'utilisation des benzodiazépines.

4.4.6. Les analyses statistiques

Afin de comparer le risque de DPP chez les femmes exposées aux ADs durant la grossesse comparativement aux femmes non exposées, nous avons défini à l'aide de la cohorte initiale, 4 sous-cohortes :

- La sous-cohorte 1 : Elle inclut les femmes enceintes ayant une exposition en continu durant la grossesse (n=2,083) et les femmes non exposées (n= 22,787).

- La sous-cohorte 2 : Elle inclut les femmes enceintes ayant une exposition uniquement au 1^{er} trimestre de la grossesse (n=2,776) et les femmes non exposées (n= 22,787).
- La sous cohorte 3 : Elle inclut les femmes enceintes exposées aux ADs uniquement au 2^e/3^e trimestre de grossesse (n=706) et les femmes non exposées (n= 22,787).
- La sous-cohorte 4 : Elle inclut les femmes enceintes ayant une exposition intermittente durant la grossesse (n=2,520) et les femmes non exposées (n= 22,787).

Pour les analyses, dans chacune de ces sous-cohortes, un score de propension a été utilisé. Le score de propension est une technique qui permet de balancer les facteurs de confusion mesurés entre les groupes de comparaison (387). Il permet de résumer en une variable l'information concernant plusieurs variables et est particulièrement d'intérêt lorsque le nombre de variables d'ajustement est élevé et que l'échantillon a peu d'évènements c'est-à-dire que l'issue est rare.

Le score de propension a été défini par Rosenbaum et Rubin (1983a) comme étant la probabilité d'affectation de traitement conditionnelle aux variables de base observées : $e_i = \Pr (Z_i = 1 | X_i)$. Le score de propension est un score d'équilibrage : conditionnel au score de propension, la distribution des variables mesurées est semblable entre les sujets traités et non traités. Ainsi, dans un ensemble de sujets qui ont tous le même score de propension, la distribution des variables de base observées sera la même entre les sujets traités et non traités.(387) Le score de propension permet de réduire les biais notamment le biais de confusion et d'augmenter la précision.

Un score de propension a été calculé pour résumer l'information sur les variables confondantes pour chaque sous-cohorte comprenant un groupe de grossesses exposées (c.-à-d. suivant les modèles d'utilisation des AD) et un groupe de grossesse non exposées.

Un modèle de régression logistique a été utilisé pour estimer le score de propension à l'exposition (c.-à-d. la probabilité d'être exposé aux AD) pour chaque grossesse.

Selon la littérature, le score de propension peut être utilisé par la suite pour quantifier l'association en utilisant des méthodes telles que l'ajustement, la stratification et l'appariement. Chaque méthode a ses avantages. (388) Dans le cas de cette étude, la méthode de pondération basée sur la stratification fine a été utilisée. Quand l'exposition est rare (prévalence < 10 %), cette méthode permet d'obtenir des estimés précis et valides. Contrairement à l'appariement qui est moins efficace quand l'exposition est rare parce que de nombreux sujets avec des scores de propension extrêmes sont exclus de l'échantillon. De même la stratification en quintiles lorsque l'exposition est rare entraîne une concentration des sujets dans une seule strate et ceci résulte en un biais de confusion résiduel. (389) La méthode de pondération basée sur la stratification fine permet de créer un nombre plus élevé de strates et de créer des strates basées sur le score de propension du groupe exposé. Cette technique permet un meilleur contrôle pour le biais de confusion et un gain en précision. Les études de simulation ont montré qu'à partir de 50 strates, il y a un contrôle optimal. (389, 390)

Dans un deuxième temps, après le calcul du score de propension dans chaque sous-cohorte, il faut exclure les observations qui sont dans les zones où le score de propension du groupe exposé et non exposé ne se chevauche pas. Ensuite, 50 strates de même taille

sont créées en se basant sur la distribution du score de propension chez les femmes exposées. Puis, les femmes du groupe non exposé sont assignées à une strate en fonction de leur score de propension. Un poids est également appliqué aux observations du groupe non exposé en utilisant le ratio exposé/non exposé dans chaque strate. La méthode de pondération basée sur la stratification fine est décrite plus amplement dans le papier méthodologique de Desai et al. (389)

Deux méthodes diagnostiques pour évaluer si la distribution des covariables est similaire entre les deux groupes après la stratification sur le score de propension et l'application des poids au groupe des non exposées. Il s'agit des différences normalisées ; une différence normalisée de moins de 10 est considérée comme un bon équilibre des variables entre les deux groupes. De même lorsque la statistique c est proche de 0,5 cela indique un bon équilibre entre les covariables des deux groupes. (391)

Le type d'analyse pour cette étude est une analyse de survie faite avec un modèle de Cox à risques proportionnels. Un des prérequis pour l'utilisation de ce modèle est de vérifier l'hypothèse des risques proportionnels en testant l'importance statistique d'une variable de traitement dépendante du temps et en inspectant visuellement les courbes de survie estimées et en comparant les courbes à l'aide du test du Log Rank.

Nous avons donc tracé des courbes de survie Kaplan-Meier comparant le temps pour le diagnostic de DPP entre les quatre groupes d'exposition et le groupe de référence. Pour étudier l'association entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et le risque de DPP, des ratios de risque brut et ajusté (HR) avec des IC à 95 % ont été calculés à l'aide du modèle de Cox à risques proportionnels.

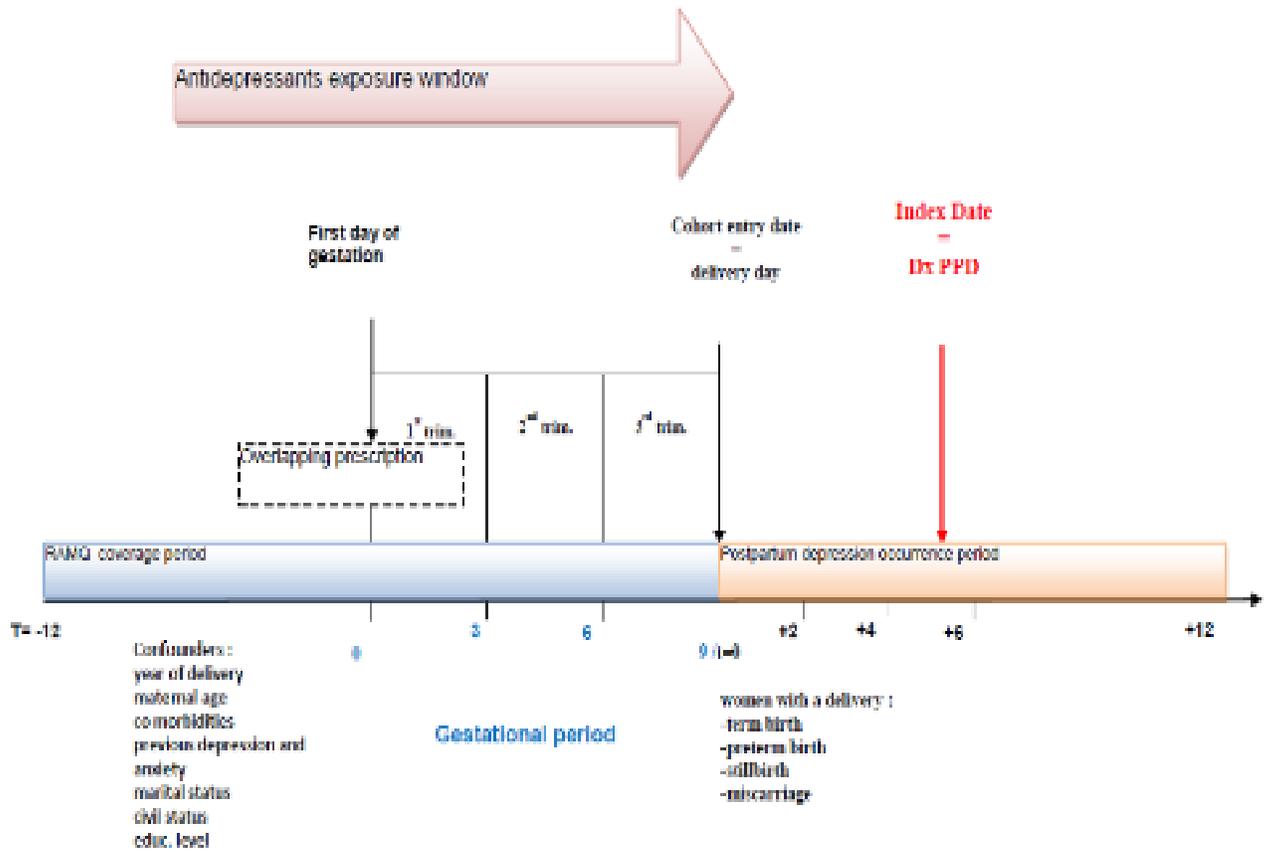
Toutes les analyses ont été effectuées avec SAS, version 9,4, logiciel (SAS Institute Inc.).

4.4.7. Les considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique à la recherche du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine et par la Commission d'accès à l'information (CAI) du Québec.

4.4.8. Schéma récapitulatif de l'étude

Figure 4. – Schéma récapitulatif de l'étude 3



Note : Antidepressant exposure window: fenêtre d'exposition aux ADs ; First day of gestation: premier jour de grossesse ; Cohort entry date: date d'entrée dans la cohorte ; index date: date index ; Dx PPD: diagnostic de DPP ; Overlapping prescription: chevauchement de la durée de la prescription avec le premier jour de grossesse ; RAMQ coverage period: période de couverture par l'assurance médicaments RAMQ ; Gestational period: période gestationnelle : Confounders: facteurs de confusion ;

Chapitre 5 — Résultats-Manuscrits

5.1. Prevalence and time trends in depression and anxiety and maternal antidepressant use during pregnancy

Cet article sera soumis dans le journal CMAJ.

Cet article est inclus dans la thèse avec l'autorisation des co-auteurs.

Contribution

- Conception de l'étude (70%), rédaction du protocole (80%), interprétation des résultats (50%) et écriture du manuscrit (90%) sous la direction du Dr Bérard
- Extraction et analyses des données (90%) sous la direction du Dr Bérard et Madame Odile Sheehy.

Word count:
Abstract 250
Text 3041
References 44.
Table 1. Figures 3.
Supplemental file eTables 5 eFigures 4.

Prevalence and time trends in depression and anxiety disorders and maternal antidepressant use during pregnancy

Maëlle Dandjinou^{1,2}; Odile Sheehy²; Simone Vigod^{3,4}; Anick Bérard^{1,2*}

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montréal, Québec, Canada

²Research Center, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

³Women's College Hospital and Women's College Research Institute, Toronto, Canada;

⁴Department of Psychiatry, Faculty of Medicine University of Toronto, Toronto, Canada.

Disclosures and acknowledgments: AB served as a consultant for plaintiffs in litigation involving paroxetine and birth defects. The other authors report no conflict of interest. This study was supported by the Réseau Québécois de Recherche sur les médicaments (RQRM), the faculty of pharmacy, University of Montreal, and the Fondation du CHU Sainte-Justine, Research Center, CHU Sainte-Justine. The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Corresponding author: Dr. Anick Bérard PhD FISPE

Research Center, CHU Sainte-Justine,

Faculty of Pharmacy, University of Montreal

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1C5

Tel. : (514) 345-4931 ext. 4363 Fax: (514) 345-2376 Email : anick.berard@umontreal.ca

ABSTRACT

Objective: Antidepressant use to treat depression/anxiety disorders during pregnancy has increased over the past two decades, despite safety concerns and clinical guidelines changes. We estimated the prevalence and time trends of maternal depression/anxiety disorders and antidepressant medication use during pregnancy.

Methods: Using the Quebec Pregnancy Cohort (1998–2015), we selected a cohort of 249,234 pregnancies ending in a live-birth delivery. Annual prevalence of maternal depression/anxiety disorders identified using ICD-9/10 codes, and antidepressant use prevalence identified through prescriptions in pharmacy records, were calculated. Time trend analyses of prevalence, over a 17-year span, were performed using Cochran-Armitage tests.

Results: The prevalence of depression/anxiety disorders rose from 51.7 per 1,000 pregnancies (95 % CI 45,3, 58,7) to 68.7 per 1,000 pregnancies (95 % CI 63,4, 74,1) from 1998 to 2015, corresponding to a 1.3-times increase (P trend <0.001). Antidepressant drug use increased from 21.7 per 1,000 deliveries (CI 17.6, 26.5) to 62.4 per 1,000 deliveries (CI 57.4, 67.6) over the same time period, i.e. a 2.9-times increase (P trend <0.001). However, the proportion of women treated with antidepressants for depression/anxiety disorders has declined over time from 57,9% in 1998 to 43,1% in 2015. Moreover, some antidepressants such as amitriptyline may be used for off-label conditions.

Conclusions: The study found an overall increasing trend of gestational antidepressant use while the prevalence of depression/anxiety diagnoses rose slightly during pregnancy.

These findings suggest that although many pregnant women are prescribed antidepressants during pregnancy to treat depression/anxiety, these conditions remain under-recorded, especially for milder forms. Furthermore, antidepressants may have been used for off-label indications.

Key words (alphabetized): Depression; anxiety; antidepressant; prevalence; pregnancy.

INTRODUCTION

Depression is a potentially disabling condition, which affected approximately 5–15% of reproductive-aged women (1, 2) with higher estimates in underserved communities. (3) Similar prevalence has been reported for pregnant women. (4, 5) Perinatal anxiety disorders with prevalence estimated between 15 and 23% are also common, and highly comorbid with maternal depression (6, 7). A Canadian study showed a 6.4% prevalence of antidepressant use in pregnancy in 2013; and the rate of use in other countries such as in the U.S. may be higher, approaching 9% (8, 9).

Antidepressants are widely used to treat depression/anxiety disorders. They have been associated in studies with adverse outcomes for the mother and the child, such as perinatal outcomes (e.g. preterm birth (9, 10), low birth weight (10), persistent pulmonary hypertension (11), preeclampsia and postpartum hemorrhage (12)) and long-term neurodevelopmental disorders (13). Because of safety concerns (13–15), clinical guidelines for the treatment of depressive disorders during pregnancy recommended psychotherapy as first-line treatment for mild to moderate depression. Antidepressants have been reserved for severe depression—or when depression is unresponsive or incompletely responsive to non-pharmacological treatment (16, 17).

In practice, antidepressants are commonly used by women regardless of depression severity (18–20). For example, a U.S. study in the general population reported that 25% of women with mild depression are treated with antidepressants (19). Another study also reported that 56.4% of women with a depression diagnosis during pregnancy also have a diagnosis before pregnancy (21). Untreated depression can have detrimental effects on

the mother and the fetus (22). However, evidence on the antidepressant's effectiveness in mild to moderate depression is conflicting. Moreover, over time, SSRIs have emerged as the mainstay of the treatment despite FDA and Health Canada warnings, particularly for paroxetine and cardiac defects (23). Furthermore, data on the indications of antidepressants use during pregnancy are limited. We aimed to describe antidepressant prescribing practices and indications of use during pregnancy over time and see whether real-world antidepressant use differed from current treatment guidelines.

Using the Quebec Pregnancy Cohort, we conducted a population-based study to provide updated prevalence and trends of maternal depression/anxiety disorders and antidepressant use during pregnancy over the past two decades.

METHODS

Data source: The Quebec Pregnancy Cohort

Data were retrieved from the Quebec Pregnancy Cohort which is an ongoing population-based cohort with prospective data collection on all pregnancies covered by the Quebec Public Prescription Drug Insurance Plan between January 1, 1998, and December 31, 2015 (n=262,125 women; 442,079 pregnancies).

The Universal health program in Quebec (e.g. physician services and hospitalization costs fully covered) is provided by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) for the entire population. For medications, the population is either covered by a private medication insurance plan or by Quebec Public Prescription Drug Insurance Plan. This public drug plan administered by the RAMQ is restricted to seniors (people aged 65 and over), beneficiaries of the social assistance program, and individuals who do not have access to a private medication (adherents). This Public Drug Plan covered approximately 36% of women of childbearing age (between 15 and 45 years old) in Quebec (24). Previous validation studies have shown that pregnant women covered by the public prescription drug plan and those with a private medication insurance have similar characteristics and comorbidities (25). Moreover, pregnant women ensured by the Quebec public drug plan are either social welfare beneficiaries or adherents who give a limited financial contribution to the insurance. Recent studies have reported that adherents are more representative of the general population of Quebec and that more of them are insured with the public plan over the years (50% in 2019), which ensures generalizability of the study findings (26).

The Quebec Pregnancy Cohort was built using three provincial databases. First, the RAMQ medical services and pharmaceutical services database, which contains inpatient and outpatient data related to physician claims and procedures, and pharmacists claims for dispensed prescriptions only outside the hospital. Second, Med-Echo contains inpatient health service use information (ICD-9 diagnostic codes before to 2006 and ICD-10 diagnostic codes afterwards, interventions and procedures) coming from hospital discharge data. Last, the database of Institut de la Statistique du Quebec contains sociodemographic information such as age and place of residence. Information for each pregnancy is obtained from these province-wide databases and linked using unique personal identifiers (**supplementary file efigure S1**).

We defined the first day of the last menstrual period (first day of gestation: 1DG) using data on gestational age, which was validated through patients' charts and ultrasound measures (27). The Quebec Pregnancy Cohort allows for a follow-up six months before the 1DG, during pregnancy, and until December 2015 for mothers and their children. Detailed information on the Quebec Pregnancy Cohort is available in Bérard and Sheehy's publication (28). This study was approved by the Sainte-Justine's Hospital Research Ethics Committee. The Quebec "*Commission d'accès à l'information*" authorized database linkages.

Study population

This study population comprised women continuously covered by the provincial prescription drug plan six months before and during their pregnancy and with a pregnancy ending in a live-born delivery.

Maternal depression and anxiety disorders

In this study, depression and anxiety disorders were combined because the two conditions often co-occur in pregnancy, making them sometimes indistinguishable due to similar clinical features (29). Prior studies using the RAMQ databases utilize a similar definition to identify these conditions (30). Depression/anxiety was defined as having at least one diagnosis of depression or anxiety, identified using ICD-9 and ICD-10 outpatient and inpatient diagnosis codes between the first day of gestation and delivery date. The codes used were identified in the RAMQ medical files and in MED-ECHO—Quebec hospitalization archives. A diagnosis of depression or anxiety was defined as the presence of any of the following ICD-9 codes: 296.0-296.9, 300.0, 300.4, 309.0-309.9, 311.0-311.9 or ICD-10 codes: F30-F34, F38-F41, and F43. ICD codes used in this study, which are listed in **Supplementary eTable S1** have been previously validated and reported in a systematic review (ICD-9, PPV 89.7%, NPV 91.6%; ICD-10, PPV 89.5%, NPV 92.0%) (31).

Antidepressant drugs

Exposure to antidepressants was defined as having at least one filled prescription between the first day of gestation and the delivery date or a prescription whose duration overlapped with the beginning of pregnancy. The antidepressants studied are listed in **supplementary eTable S2**. Prevalence of use and time trends were calculated overall, and for the following antidepressant medication classes: (1) selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), (2) serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), (3) tricyclic antidepressants (TCAs), (4) others (this category included the following medications bupropion, moclobemide, mirtazapine, trazodone and nefazodone). Specific SSRI

(citalopram, fluoxetine, paroxetine, and sertraline), SNRI (venlafaxine) and tricyclic (amitriptyline) antidepressants used in Quebec were individually assessed.

Data on antidepressant prescription fillings have been validated against maternal reports within the study population and were found to have high positive predictive value (PPV 100%) and negative predictive value (NPV 96%). (32)

Statistical analyses

We performed descriptive statistics to describe demographic (maternal age, place of residence) and socioeconomic characteristics (welfare recipients or adherents) and medications and healthcare services utilization of the women in the cohort. Annual prevalence of maternal depression/anxiety and antidepressant use (overall, by class and specific drug) were calculated from 1998 to 2015 by summing the number of women having the condition/taking the medication divided by the total number of pregnancies in the delivery year. Annual rates of antidepressant use, and depression/anxiety were reported per 1000 deliveries. Pearson correlation coefficient was calculated to measure the strength of the relation at the population level, between each of antidepressant use or maternal depression/anxiety and the variable delivery year (**supplementary eTable S4**). In order to test whether the prevalence showed any significant trend (increasing or decreasing) over time, the Cochran-Armitage tests for time trends were used. Statistical Analysis System (SAS) v9.4 was used for data analyses.

Additional analyses

First, we look at the proportion of antidepressants users who had a diagnosis of depression/anxiety disorders.

Second, we investigated how many women have been using antidepressants before pregnancy and how many are starting with the pregnancy. We defined three groups, the prevalent use—continue group, which represents the women who start antidepressants before pregnancy and continue during pregnancy, the prevalent use-discontinue which represents the women who were using antidepressants before pregnancy and discontinue the treatment with the pregnancy, and the incident use group which represent women without any prescription in the six months before 1DG and starting antidepressants de novo during their pregnancy. We also looked at the trend over the years for these groups.

Third, we examined potential indications for antidepressant use among women using antidepressants during pregnancy, and the following conditions were considered: diagnosis of depression, anxiety disorders, other psychiatric disorders (bipolar disorder, adjustment/acute stress disorder, schizophrenia, personality disorder, dissociative and conversion disorders, obsessive-compulsive disorders) and sleep disorders (ICD codes used are listed in **supplementary eTable S1**).

Fourth, some antidepressants may be used for off label-indications such as trazodone and amitriptyline. Therefore, we focused amitriptyline and examined the reasons which may explain the increase of this medication over the years. For this analysis, we selected all the women using amitriptyline at any dose during pregnancy. We calculated the daily dose for each of them (details on the average dose calculation is provided in the supplemental file). Dosing guidelines and product monographs recommend that women with depression and anxiety disorders start amitriptyline at a daily dose 50–75 mg

(sometimes 25 mg), which can be increased to 300 mg (33). For off-label indications (fibromyalgia, functional dyspepsia, headache, chronic tension-type prevention, irritable bowel syndrome, migraine prevention and chronic neuropathic pain), amitriptyline should be initiated at a daily dose 10–25 mg with a maximal dose 75–150 mg depending on the condition and its severity (34, 35). Based on this information, we hypothesized that women are prescribed amitriptyline at a higher dose to treat resistant depression and at a lower dose for the management of pain and/or insomnia (36). We also performed a sensitivity analysis where women using low dosage of amitriptyline were excluded.

RESULTS

Demographic characteristics and overall prevalence

A total of 249,234 deliveries were analyzed with a mean gestational age of 38.7 weeks at delivery (standard deviation [SD] 2.0) **Table 1**). In the cohort, 83.0% of women with deliveries were aged 18–34 years. The majority were urban residents, and 24% of them were social welfare recipients. In the overall cohort, the prevalence of depression/anxiety was 5.6%. Moreover, 4.2% of pregnancies (n=10,396) were exposed to antidepressants, with the majority of them exposed to SSRIs (6,340 [2.5%] pregnancies). Antidepressants were mainly prescribed by general practitioners (81.9%) followed by psychiatrists (10.7%) **(Table 1)**.

Time Trends

Depression and antidepressant use in pregnancy

Depression/anxiety disorders during pregnancy rose from 51.7 per 1,000 pregnancies (95% Confidence Interval [CI] 45.3, 58.7) to 68.7 per 1,000 pregnancies (95 % CI 63,4, 74,1) from 1998 to 2015, corresponding to 1.3 times increase (*P*trend <0,001) **(Figure 1)**. Antidepressant use during pregnancy was 21.7 per 1,000 deliveries (95 % CI 17,6, 26,5) in 1998 and 62.4 per 1,000 deliveries (95 % CI 57,4, 67,6) in 2015, i.e. 2.9 times increase (*P*trend <0, 001) **(Figure 1)**. This was mostly driven by an increase in SSRIs and SNRIs use **(Figure 2)**. Trends for specific antidepressant types are in **Figure 3**. We notice over years an increase in citalopram and venlafaxine prevalence, which are the most used in 2015, followed by amitriptyline and sertraline. Prevalence of paroxetine dropped in 2004 to reach less than 5% in 2015.

Additional analyses

In the analysis looking at the overlap between depression/anxiety diagnoses and antidepressant treatment, we found that 43% of women using antidepressants during pregnancy have a diagnosis. **(Table.1)**. When we looked at the trends, the number of diagnoses is decreasing over time among women using antidepressants, from 57,9% in 1998 to 43,1% in 2015.

Among the antidepressant users during pregnancy (n=10,396), 8,436 (81.1%) are prevalent users and 1,960 (18.9%) are incident users. When we observed the trends, we noticed that antidepressant use during pregnancy in the cohort is mainly driven by the prevalent users. Moreover, we also found that since 2003, the number of women continuing their treatment during pregnancy is increasing and in consequence the number of prevalent users who discontinued their treatment during pregnancy has been decreasing over years **(supplementary file efigure S2)**.

We found that 2,826 (27.2%) and 2,483 (23.9%) of women using antidepressants during pregnancy are respectively diagnosed with depression and anxiety disorders. Among the antidepressant users, almost half of them (n= 4932, 47.4%) have at least one relevant diagnosis. Similar findings have been observed for the specific classes **(supplementary file eTable S5)**.

Analyses on average daily doses of amitriptyline showed that 31.5% of women use a dose under 15 mg and 18.0% used dosages between 15–25 mg which are dosages usually prescribed for off-label conditions. The 49.7% remaining use dosage over 25 mg which can include women on higher dosage for off-label indications and women treated for

depression/anxiety (36). When we excluded women using lower dosages of amitriptyline (equal or <25 mg), we found that the increase in use of amitriptyline was more moderate (**Supplementary file eTable S3, efigure S4**).

COMMENT

Principal Findings

Our findings showed that depression and anxiety disorders during pregnancy increased 1.3-times between 1998 and 2015, while, antidepressant use during pregnancy increased closer to 3-times, mostly driven by an increase in SSRI and SNRI use. We found that over time, less women using antidepressants during pregnancy have a recorded diagnosis. More women are having antidepressants with no depression/anxiety diagnosis associated, probably women with milder forms of depression/anxiety or for off-label indications (amitriptyline).

Strengths of the study

This study presented recent updates on the prevalence of depression/anxiety and antidepressant use during pregnancy. Temporal time trends for overall antidepressant use, by classes and drug types over a 17-year span in Quebec are also presented. Data in the Quebec Pregnancy Cohort are prospectively recorded and comprised valid and accurate information on filled prescriptions and physician-based diagnoses.

Limitations of the study

Our study included only pregnant women insured by the province's Prescription Drug Insurance program. Pregnant women with private drug insurance may have different prevalence and time trends for medication and maternal conditions. However, the Quebec healthcare system is universal and a previous validation study has shown that pregnant women receiving medication insurance from Quebec's public system have similar health status and medication use compared to those who have private medication

insurance. (25) Information related to the severity of the disease is not recorded in the database, which precluded further analysis from exploring diagnoses and antidepressant prevalence by types of depression. It may be possible that the diagnoses of milder forms of depression were less recorded in the database, which would underestimate the prevalence reported. However, similar prevalence has been reported in other studies (21). We could not determine the prevalence, and the type of non-pharmacological therapies used to manage depression/anxiety during pregnancy, given this information is not available in our databases.

Interpretation

There was a slight increase in the prevalence of depression and anxiety disorders from 1998 to 2015 (from 5 to 7%). The final prevalence of antidepressant use (6.2% in 2015) observed herein is comparable with gestational antidepressant use prevalence reported in Manitoba (7) (6.4%) and in the US (37, 38) (6.5%-8.1%) although higher than estimates reported in Europe which ranged from 2.5% to 4.4% (39–41). Previous studies on temporal time trends also reported increase in antidepressant use with time. For example, Leong et al. (7) in a population-based cohort study found an increase from 3.9% in 2001 to 6.4% in 2013 and Jimenez et al. (40) in a Danish cohort study reported an increase from 0.2% in 1993 to 3.2% in 2010. This increase in antidepressant use during pregnancy is sustained by the increase in SSRI prescriptions (mostly citalopram and sertraline) and SNRI (venlafaxine) which is consistent with previous studies (40, 42) and in line with CANMAT guidelines (16).

Paroxetine use dropped drastically starting from 2005 following the FDA warning and the risk associated with cardiac defects (23). However, a 16 year-based cohort study (1999–2014) conducted in the Netherlands, by Molenaar et al. (43) reported that paroxetine is still the most antidepressant use in their cohort. Besides, in Denmark within a two decades cohort (1997–2016), Sun et al. (44) reported a downward trend in the use of citalopram since 2011, a trend not found in our study. Our data show a shift from paroxetine to citalopram and venlafaxine, with citalopram remaining the most used SSRI in 2015. Reassuring safety data and fewer side effects compared to paroxetine may have contributed to this increase.

Several reasons may explain that the rise of antidepressant use during pregnancy is not followed by a similar increase in diagnoses of depression/anxiety disorders. First, the number of diagnoses among the antidepressants users during pregnancy has been decreasing to reach 43% in 2015. Almost less than a woman over two received a diagnosis of depression/anxiety and is now treated accordingly during gestation. This figure is lower than the 61.7% reported by Hanley et al in a cohort of pregnant women in British Columbia. Although the two studies are performed in Canada, this difference may be explained by different prescribing practice between the two provinces or a higher underreporting of depression diagnoses in Quebec (21). Second, some women receive an antidepressant prescription for the management of an off-label indication as shown by the growing number of women using amitriptyline at lower dosage. Third, with fewer safety concerns over years and availability of different types of antidepressants, some women may decide to continue their treatment during pregnancy with no new diagnosis

recorded during pregnancy. We found 81.1% of prevalent users which is comparable to the 79% reported in British Columbia. Fifth, women may be prescribed an antidepressant even for the treatment of a mild depression since non-pharmacological interventions are not often accessible especially in the public health system.

CONCLUSION

This large, 17-year population-based study showed a small increase in the prevalence of diagnoses for depression/anxiety disorders in pregnancy, with a much larger increase in the prevalence of antidepressant prescriptions. These findings suggest that although more pregnant women are prescribed antidepressants during pregnancy to treat depression/anxiety, these conditions remain under-recorded, especially for milder forms. Furthermore, some antidepressants such as amitriptyline may have been used for off-label indications. Further research is needed to better understand the trends and the pattern of antidepressant use especially in women with mild to moderate depression.

References

1. Guo N, Robakis T, Miller C, Butwick A. Prevalence of Depression Among Women of Reproductive Age in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2018; 131:671-679.
2. Ko JY, Farr SL, Dietz PM, Robbins CL. Depression and treatment among U.S. pregnant and nonpregnant women of reproductive age, 2005–2009. *Journal of women's health* (2002). 2012; 21:830-836.
3. Lin SC, Tyus N, Maloney M, Ohri B, Sriipatana A. Mental health status among women of reproductive age from underserved communities in the United States and the associations between depression and physical health. A cross-sectional study. *PloS one*. 2020; 15:e0231243.
4. Chatillon O, Even C. [Antepartum depression: prevalence, diagnosis and treatment]. *Encephale*. 2010; 36:443-451.
5. Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V, Rahman A, Tran T, Holton S, Holmes W. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012; 90:139-149H.
6. Grigoriadis S, de Camps Meschino D, Barrons E, Bradley L, Eady A, Fishell A, Mamisachvili L, Cook GS, O'Keefe M, Romans S, Ross LE. Mood and anxiety disorders in a sample of Canadian perinatal women referred for psychiatric care. *Archives of women's mental health*. 2011; 14:325-333.
7. Leong C, Raymond C, Chateau D, Dahl M, Alessi-Severini S, Falk J, Bugden S, Katz A. Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001–2013). *Can J Psychiatry*. 2017; 62:543-550.
8. Organization WH. Trends in maternal mortality: 1990–2015: estimates from WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary. 2015.
9. Sujan AC, Rickert ME, Oberg AS, Quinn PD, Hernandez-Diaz S, Almqvist C, Lichtenstein P, Larsson H, D'Onofrio BM. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *Jama*. 2017; 317:1553-1562.
10. Huang H, Coleman S, Bridge JA, Yonkers K, Katon W. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *General hospital psychiatry*. 2014; 36:13-18.
11. Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet E, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *British journal of clinical pharmacology*. 2016.
12. Palmsten K, Chambers CD, Wells A, Bandoli G. Patterns of prenatal antidepressant exposure and risk of preeclampsia and postpartum haemorrhage. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2020.
13. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Berard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA pediatrics*. 2016; 170:117-124.

14. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, Vonderporten EH, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2013; 70:436-443.
15. Boukhris T, Sheehy O, Berard A. Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2017; 31:363-373.
16. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, Kennedy SH, Lam RW, Milev RV, Parikh SV, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry*. 2016; 61:588-603.
17. Health NCCfM: Antenatal and postnatal mental health: the NICE guideline on clinical management and service guidance. British Psychological Society; 2007.
18. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008. *NCHS data brief*. 2011:1-8.
19. Thunander Sundbom L, Bingefors K, Hedborg K, Isacson D. Are men under-treated and women over-treated with antidepressants? Findings from a cross-sectional survey in Sweden. *BJPsych bulletin*. 2017; 41:145-150.
20. Dietz PM, Williams SB, Callaghan WM, Bachman DJ, Whitlock EP, Hornbrook MC. Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies ending in live births. *The American journal of psychiatry*. 2007; 164:1515-1520.
21. Hanley GE, Miller T, Mintzes B. A Cohort Study of Psychotropic Prescription Drug Use in Pregnancy in British Columbia, Canada from 1997 to 2010. *Journal of women's health (2002)*. 2020.
22. Bandoli G, Chambers CD, Wells A, Palmsten K. Prenatal Antidepressant Use and Risk of Adverse Neonatal Outcomes. *Pediatrics*. 2020; 146:e20192493.
23. Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2016; 81:589-604.
24. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Gorgui J, Bernatsky S, de Moura CS, Abrahamowicz M. Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*. 2019 ; 191 : E179-e187.
25. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2009; 16: e360-369.
26. Québec RdlamD : Rapport annuel de gestion : 2018–2019. .
27. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008; 17:345-353.
28. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort—prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PloS one*. 2014; 9:e93870.

29. Löwe B, Spitzer RL, Williams JB, Mussell M, Schellberg D, Kroenke K. Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. *General hospital psychiatry*. 2008; 30:191-199.
30. Bérard A, Zhao J-P, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. 2017; 7.
31. Fiest KM, Jette N, Quan H, St. Germaine-Smith C, Metcalfe A, Patten SB, Beck CA. Systematic review and assessment of validated case definitions for depression in administrative data. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:289.
32. Zhao JP, Sheehy O, Gorgui J, Berard A. Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth defects research*. 2017; 109:423-431.
33. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R, Group CDW. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2016 ; 61:540-560.
34. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015; 2015:CD008242-CD008242.
35. Thour A MR: Amitriptyline, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; 2020
36. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Eguale T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *Bmj*. 2017; 356:j603.
37. Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014; 14:242.
38. Huybrechts KF, Palmsten K, Mogun H, Kowal M, Avorn J, Setoguchi-Iwata S, Hernandez-Diaz S. National trends in antidepressant medication treatment among publicly insured pregnant women. *General hospital psychiatry*. 2013; 35:265-271.
39. Benard-Laribiere A, Pambrun E, Sutter-Dallay AL, Gautier S, Hurault-Delarue C, Damase-Michel C, Lacroix I, Begaud B, Pariente A. Patterns of antidepressant use during pregnancy: a nationwide population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology*. 2018.
40. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, Poulsen HE. Prevalence of Antidepressant Use during Pregnancy in Denmark, a Nation-Wide Cohort Study. *PloS one*. 2013; 8:e63034.
41. Lupattelli A, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Moretti ME, Drozd M, Panchaud A, Rieutord A, Juraski RG, Odalovic M, Kennedy D, Rudolf G, Juch H, Nordeng H. Self-reported perinatal depressive symptoms and postnatal symptom severity after treatment with antidepressants in pregnancy: a cross-sectional study across 12 European countries using the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Clinical Epidemiology*. 2018; 10:655-669.

42. Zoega H, Kieler H, Norgaard M, Furu K, Valdimarsdottir U, Brandt L, Haglund B. Use of SSRI and SNRI Antidepressants during Pregnancy: A Population-Based Study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *PloS one*. 2015; 10:e0144474.
43. Molenaar NM, Lambregtse-van den Berg MP, Bonsel GJ. Dispensing patterns of selective serotonin reuptake inhibitors before, during and after pregnancy: a 16-year population-based cohort study from the Netherlands. *Archives of women's mental health*. 2020; 23:71-79.
44. Sun Y, Dreier JW, Liu X, Glejsted Ingstrup K, Maegbaek ML, Munk-Olsen T, Christensen J. Trend of antidepressants before, during, and after pregnancy across two decades-A population-based study. *Brain Behav*. 2019; 9:e01441.

Table.1: Study population characteristics (based on the deliveries)

<i>During pregnancy</i>	Study cohort (N= 249 234)
Pregnancy length (weeks)—mean (SD)	38.7 (2.05)
Maternal age	
<18 yrs	3927 (1.6)
18–34yrs	206 908 (83.0)
>34	38 399 (15.4)
Urban residents	205 548 (82.5)
Welfare recipients	60 110 (24.1)
Number of medications dispensed during pregnancy	
0	87 543 (35.1)
1–2	60 982 (24.5)
3–5	41 778 (16.8)
≥6	58 931 (23.6)
Number of GP visits, mean (SD)	8.0 (5.9)
Visit to ED/Hospitalisations during pregnancy	123 405 (49.5)
AD use during pregnancy	10 396 (4.2)
Prevalent users	8436 (81.1)
Incident users	1960 (18.9)
Dx among ADs users	4521/10396 (43.5)
SSRI	6340 (2.5)
SNRI	2496 (1.0)
TCA	1368 (0.6)
MAO-I	6 (0)
Others	1504 (0.6)
AD prescribers during pregnancy	
General practitioners	8520 (81.9)
Psychiatrists	1118 (10.7)
Obstetricians/Gynecologists	332 (3.2)
Neurologists	154 (1.5)
Others prescribers	246 (2.4)
Missing	26 (0.3)
Depression/Anxiety (Dx)	13 895 (5.6)
ADs use among women with a Dx	4521/13895 (32.5)

Note: SD Standard deviation, GP General Practitioner ED Emergency department, Dx Diagnosis, Rx drug prescription, SSRI Selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, TCA Tricyclic antidepressant, MAO-I Monoamine oxidase inhibitor. The category “others” included the following antidepressants bupropion, moclobemide, mirtazapine, trazodone and nefazodone.

Figure legends

Figure 1. Trends of depression/anxiety disorders and antidepressant use during pregnancy among women with deliveries

Figure 2. Prevalence of antidepressant use during pregnancy by class (1998–2015)

Figure 3. Antidepressants most used during pregnancy

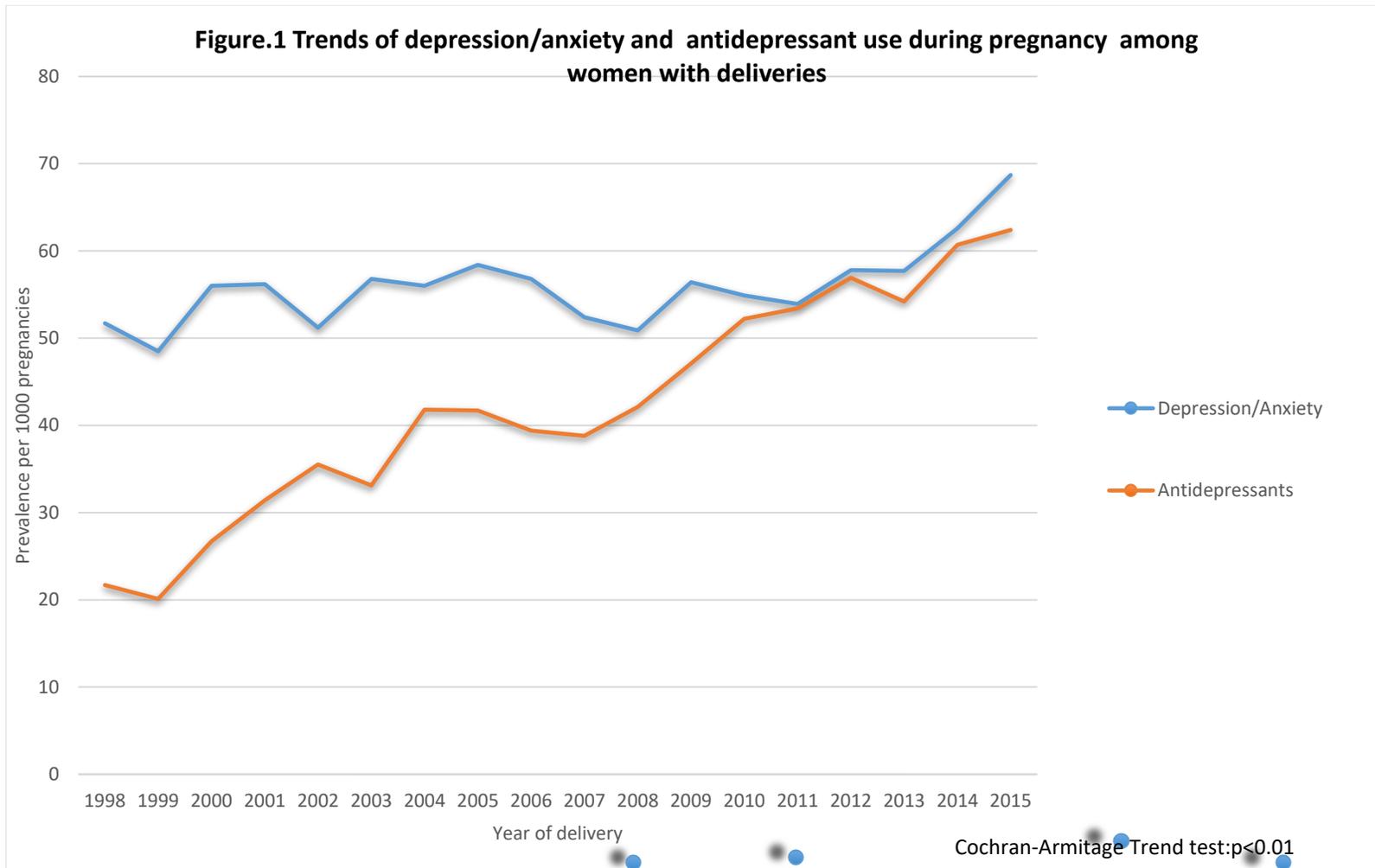


Figure 1 Trends of depression/anxiety and antidepressant use during pregnancy among women with deliveries

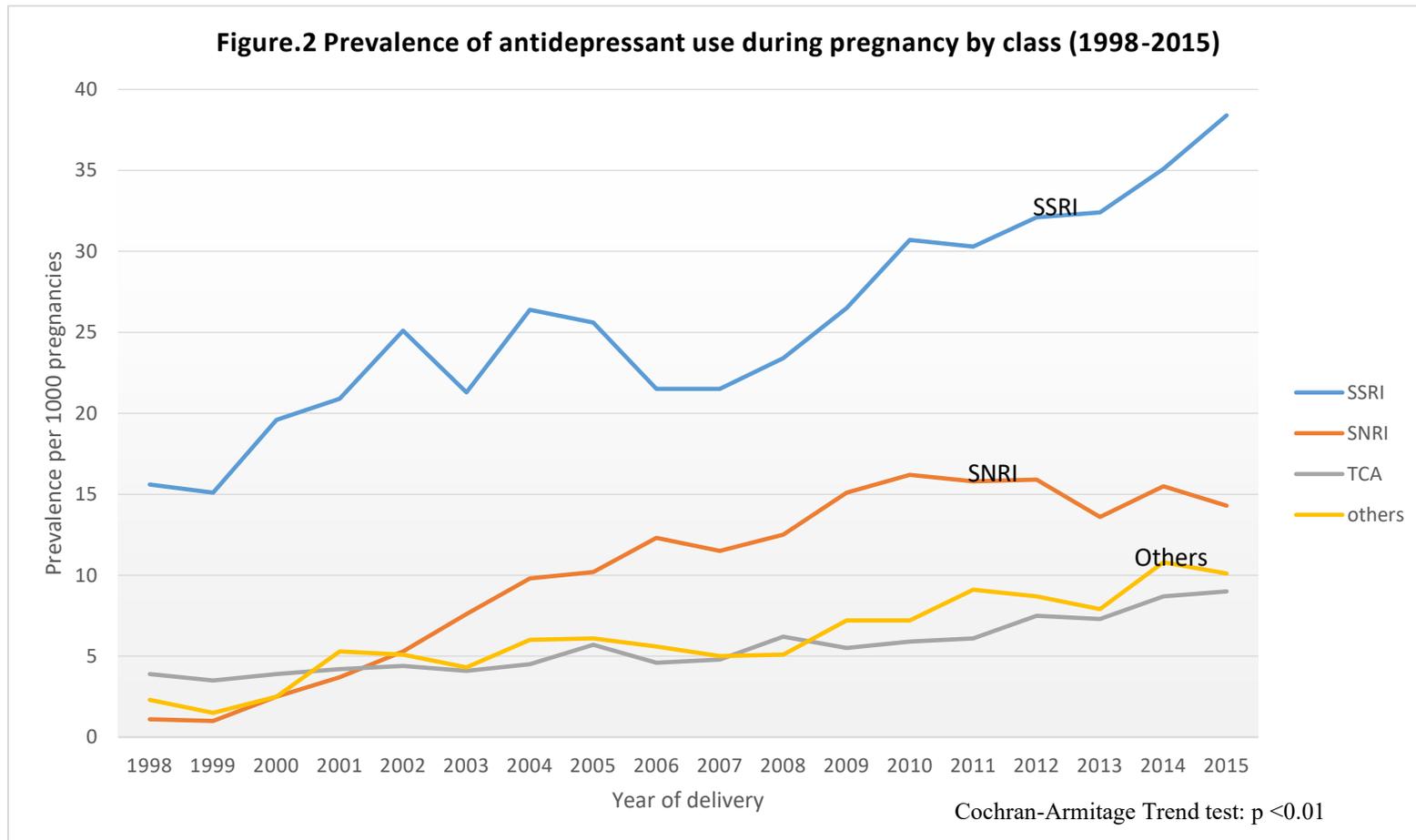


Figure 2 Prevalence of antidepressant use during pregnancy by class (1998–2015)

Note: SSRI Selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, TCA Tricyclics antidepressant, MAO-I Monoamine oxidase inhibitor. The category “others” included the following antidepressants bupropion, moclobemide, mirtazapine, trazodone and nefazodone.

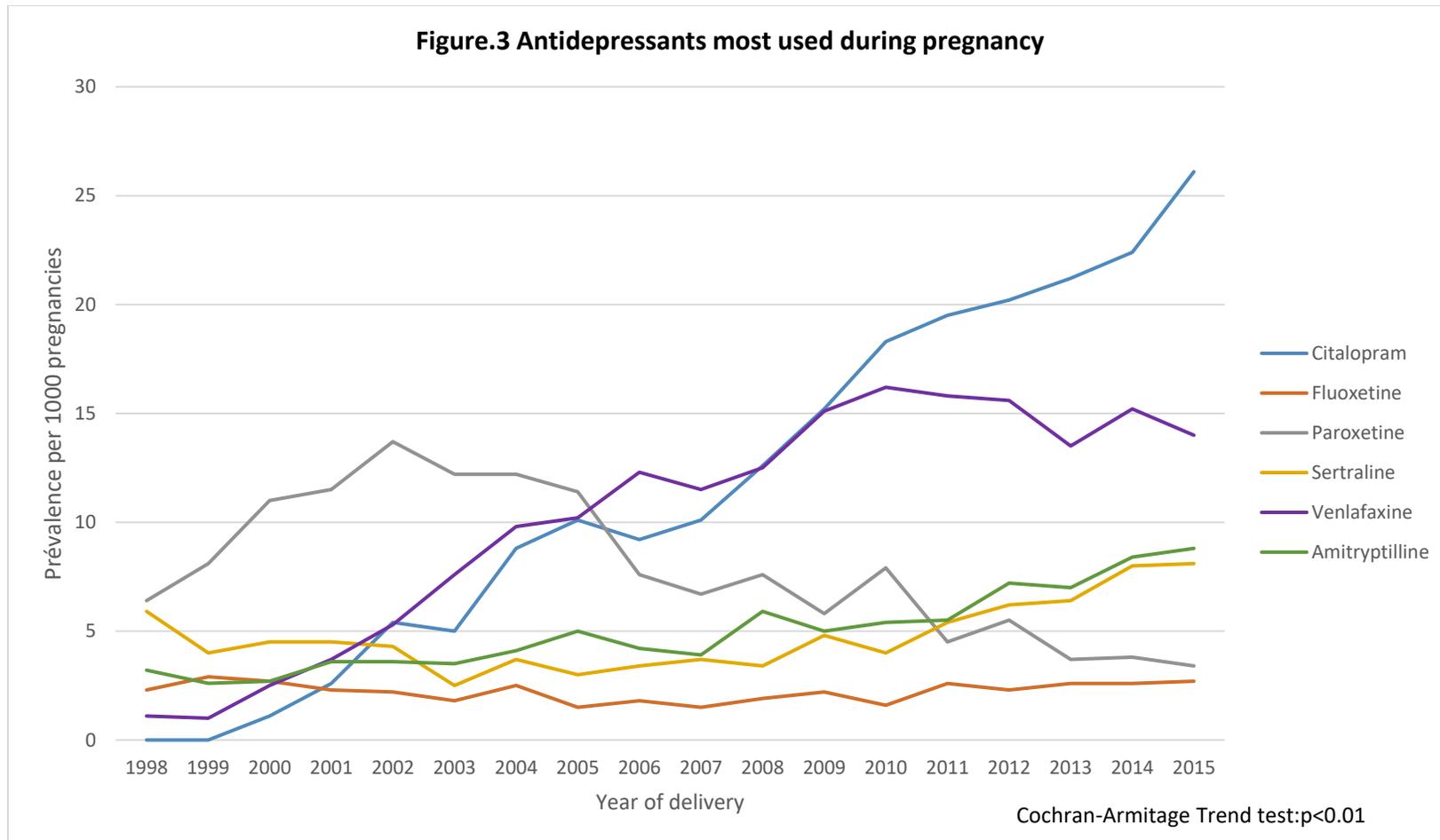


Figure 3 Antidepressants most used during pregnancy

Note: Citalopram, fluoxetine, paroxetine and sertraline are selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). Venlafaxine is a serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI). Amitriptyline is a tricyclic antidepressant (TCA).

Annexe : Prevalence and time trends in depression and anxiety and maternal antidepressant use during pregnancy

Supplementary file: Prevalence and time trends in depression and anxiety disorders and maternal antidepressant use during pregnancy

Table S1. Diagnoses codes for depression/anxiety disorders, others psychiatric conditions and sleep disorders.

Table S2. Antidepressant classes and individual antidepressants

Table S3. Average daily dose of amitriptyline during pregnancy

Table S4. Prevalence and Cochrane Armitage trend test

Table S5 Diagnoses of related conditions recorded among antidepressants users

Figure S1. Flow diagram of the Quebec Pregnancy Cohort linkage

Figure S2. Trends of antidepressant use, prevalent use and incident use among women with deliveries

Figure S3. Trends of antidepressant use, depression/anxiety disorders during pregnancy in women with one or several pregnancies y

Figure S4. Amitriptyline use during pregnancy

Table S1. Diagnoses codes for depression/anxiety disorders, others mental conditions and sleep disorders.

Conditions	ICD-9 codes	Description	ICD-10 codes	Description
Depression	296.2	Major depressive disorder, single episode	F32	Depressive disorder
	296.3	Major depressive disorder, recurrent episode	F33	Recurrent depressive disorder
	311	Depressive disorder, not elsewhere classified	F34	Persistent mood disorders
	300.4	Neurotic depression	F38	Other mood disorders
	309	Adjustment reaction	F39	Unspecified mood disorders
Anxiety disorders	300.0	Anxiety states	F40	Phobic anxiety disorders
	300.2	Phobic states	F41	Other anxiety disorders
Others psychiatric disorders				
Adjustment/Acute disorders	308	Acute reaction to stress	F43	Reaction to severe stress and adjustment disorders
Bipolar disorder	296	Affective psychoses	F30	Manic disorder
			F31	Bipolar affective disorder
Schizophrenia	295	Schizophrenic psychoses	F20	Schizophrenia
	297	Paranoid stress	F21	Schizotypal disorder
	298	Other nonorganic psychoses	F22	Delusional disorders
			F23	Brief psychotic disorder
			F24	Shared psychotic disorder
		F25	Schizoaffective disorders	
		F28	Other nonorganic psychotic disorders	
		F29	Unspecified non psychosis	
Personality disorder	301	Personality disorders	F60	Specific personality disorders

			F61	Mixed and other personality disorders
			F69	Unspecified disorder of adult personality and behavior
Dissociative and conversion disorder	300.1	Hysteria	F44	Dissociative and conversion disorder
Obsessive compulsive disorder	300.3	Obsessive compulsive disorder	F42	Obsessive compulsive disorder
Other indications				
Sleep disorders	307.4	Specific disorders of sleep	G47	Sleep disorders
	327.0	Organic insomnia		
	327.4	Circadian rhythm sleep disorders	F51	Non-organic sleep disorders
	280.5	Sleep disturbances		

Note: ICD International Classification of Diseases.

Table S2. Antidepressant classes and individual antidepressants

Medication class	Generic name	Quebec generiques codes
SSRI	Citalopram	46543 – 47317
	Escitalopram	47553
	Fluoxetine	45504
	Fluvoxamine	45633
	Paroxetine	46164 – 47061
	Sertraline	45630
SNRI	Venlafaxine	46244 – 47118
	Desvenlafaxine	NA
	Milnacipran	NA
	Duloxetine	47714
MAO I	Isocarboxazid	5018
	Phenelzine	7280
	Tranylcypromine	9698
TCA	Amitriptyline	442 - 429 – 46836
	Clomipramine	14781
	Amoxapine	43696
	Desipramine	2522
	Doxepine	3198
	Imipramine	4784
	Nortriptyline	46835 - 6578
	Trimipramine	9906
	Maprotiline	37443
	Protriptyline	8294

Others	Bupropion	46435 - 47285
	Buspirone	45609
	Moclobémide	46427 - 47005
	Mirtazapine	46744 – 47408
	Trazodone	43137
	Nefazodone	46235 - 47093
	Vilazodone	NA
	Reboxetine	NA
L-tryptophane	42058	

Note: SSRI Selective Serotonin Recapture Inhibitors, SNRI Selective Norepinephrine Recapture Inhibitors, MAO-I Monoamine Oxydase Inhibitors TCA Tricyclic Antidepressant, Others other antidepressants, NA Non available in the database.

Average daily dose	Number	Proportion (%)
<15 mg	385	31.5
15–25mg	220	18.0
25–50mg	352	28.8
50–75mg	143	11.7
75–150mg	74	6.0
≥150 mg	45	4.0
Total	1,219	100

Table S3. Average daily dose of amitriptyline during pregnancy

Note: Average daily dose was calculated by dividing total prescription dosage by prescription duration.

Average daily dose calculation

We calculated the average daily dose of amitriptyline based on prescriptions filled during pregnancy for each pregnant woman. Average daily dose was calculated by dividing total quantity of medication delivered by prescription duration, and divided doses into six categories were used (1) <15 mg, (2) 15–25 mg, (3) 25–50 mg, (4) 50–75 mg, (5) 75–150 mg and (6) ≥150 mg.”

Table S4. Prevalence and Cochrane Armitage trend test

	Prevalence in 1998, per 1,000 pregnancies (95 % CI)	Prevalence in 2015, per 1,000 pregnancies (95 % CI)	Pearson's correlation coefficient, r	Cochrane Armitage trend test Statistic z; Ptrend
Antidepressant use	21.7 (17.6-26.5)	62.4 (57.4-67.6)	0.97	Z=-29.5 Ptrend <0.001
Depression/anxiety	51.7 (45.3-58.7)	68.7 (63.4-74.1)	0.63	Z=-5.60 Ptrend <0.001

Table S5. Diagnoses of related conditions recorded among antidepressants users

Diagnoses	Antidepressants (n=10396)	SSRI (n=6340)	SNRI (n=2496)	TCA (n=1368)	Others (n=1504)
Depression	2826 (27.2)	1914 (30.2)	757 (30.3)	180 (13.1)	532 (35.4)
Anxiety disorders	2483 (23.9)	1747 (27.6)	609 (24.4)	199 (14.6)	338 (22.5)
Others psychiatric disorders	1043 (10.0)	724 (11.4)	246 (9.9)	97 (7.1)	212 (14.1)
Sleep disorders	123 (1.2)	67 (1.1)	29 (1.2)	17 (1.2)	34 (2.3)
At least one relevant diagnosis	4932 (47.4)	3350 (52.8)	1272 (51)	362 (26.5)	802 (53.3)

Note: Other psychiatric disorders include bipolar disorder, adjustment/acute stress disorder, schizophrenia, personality disorder, dissociative and conversion disorders, obsessive-compulsive disorders

Figure S1. Flow diagram of the Quebec Pregnancy Cohort linkage

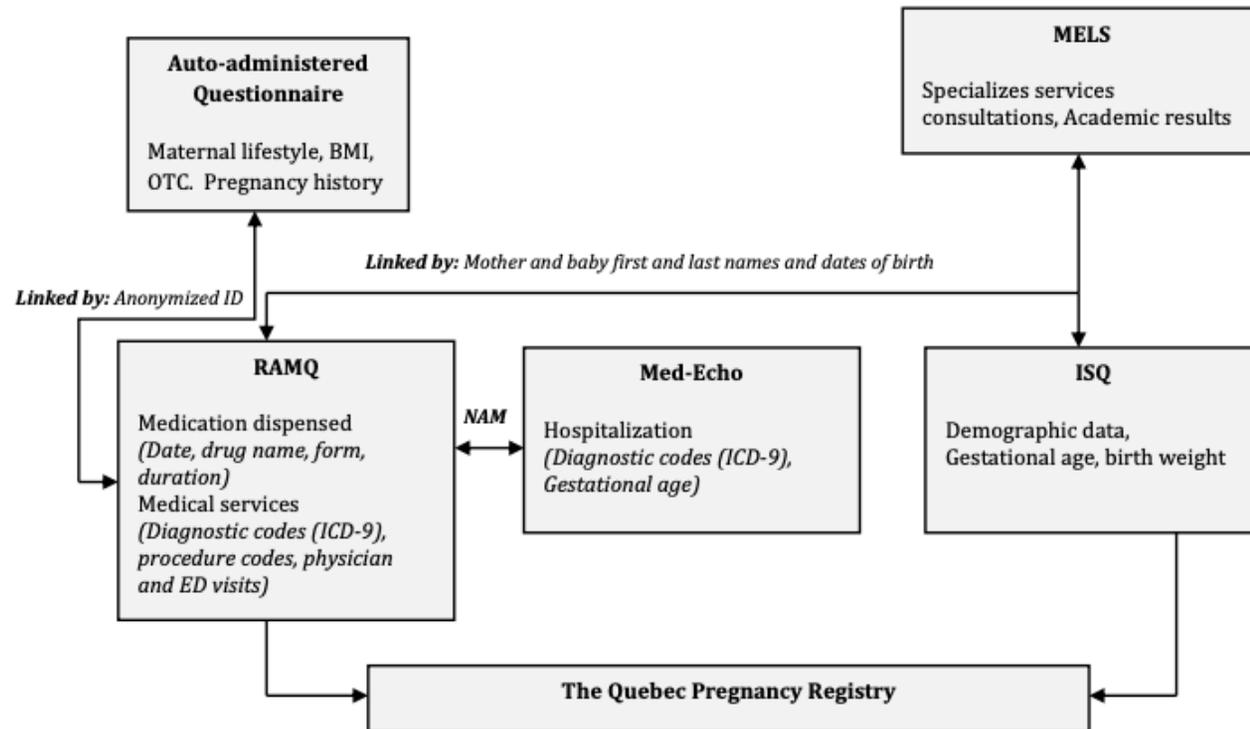


Figure S2. Trends of antidepressant use, prevalent use and incident use among women with deliveries

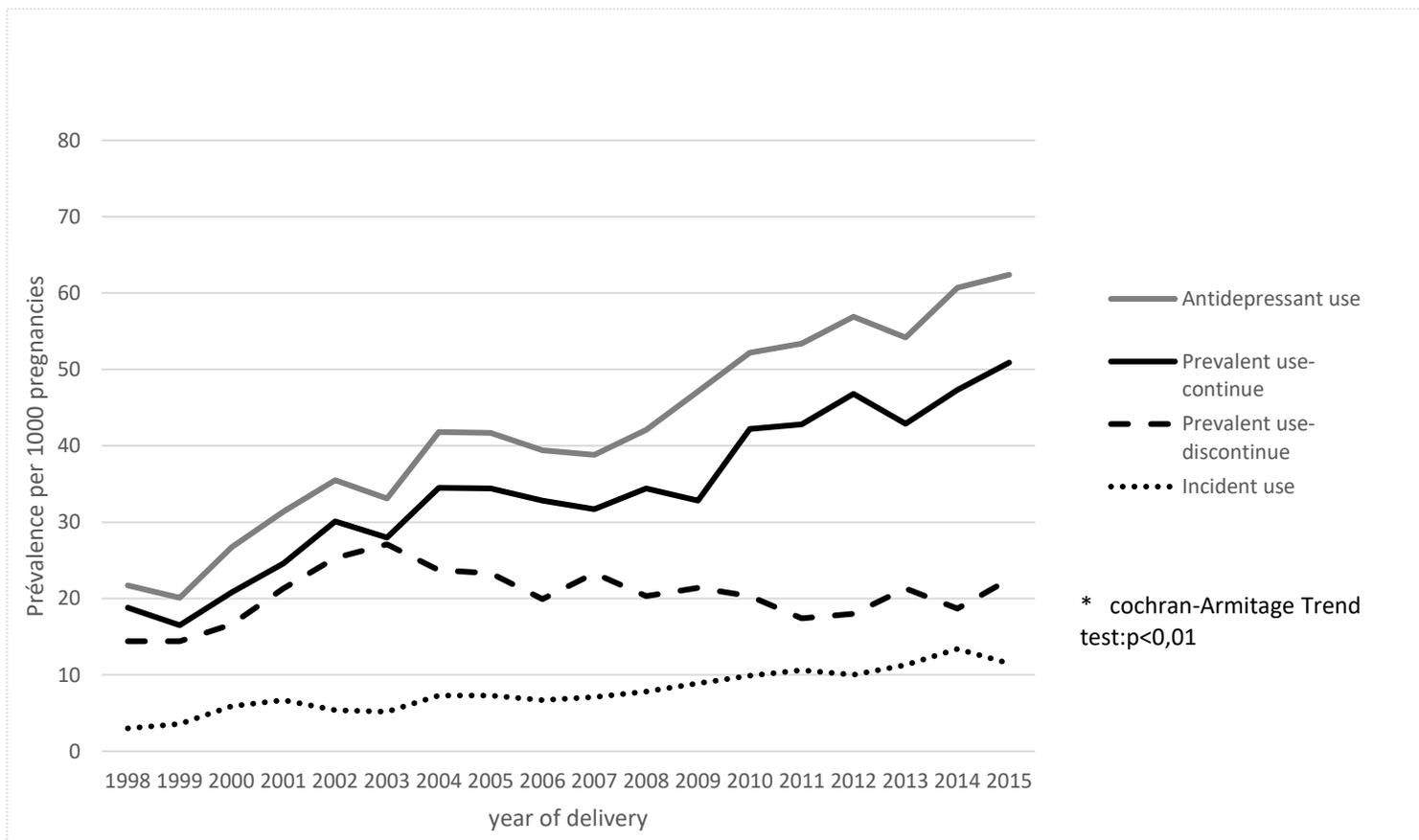
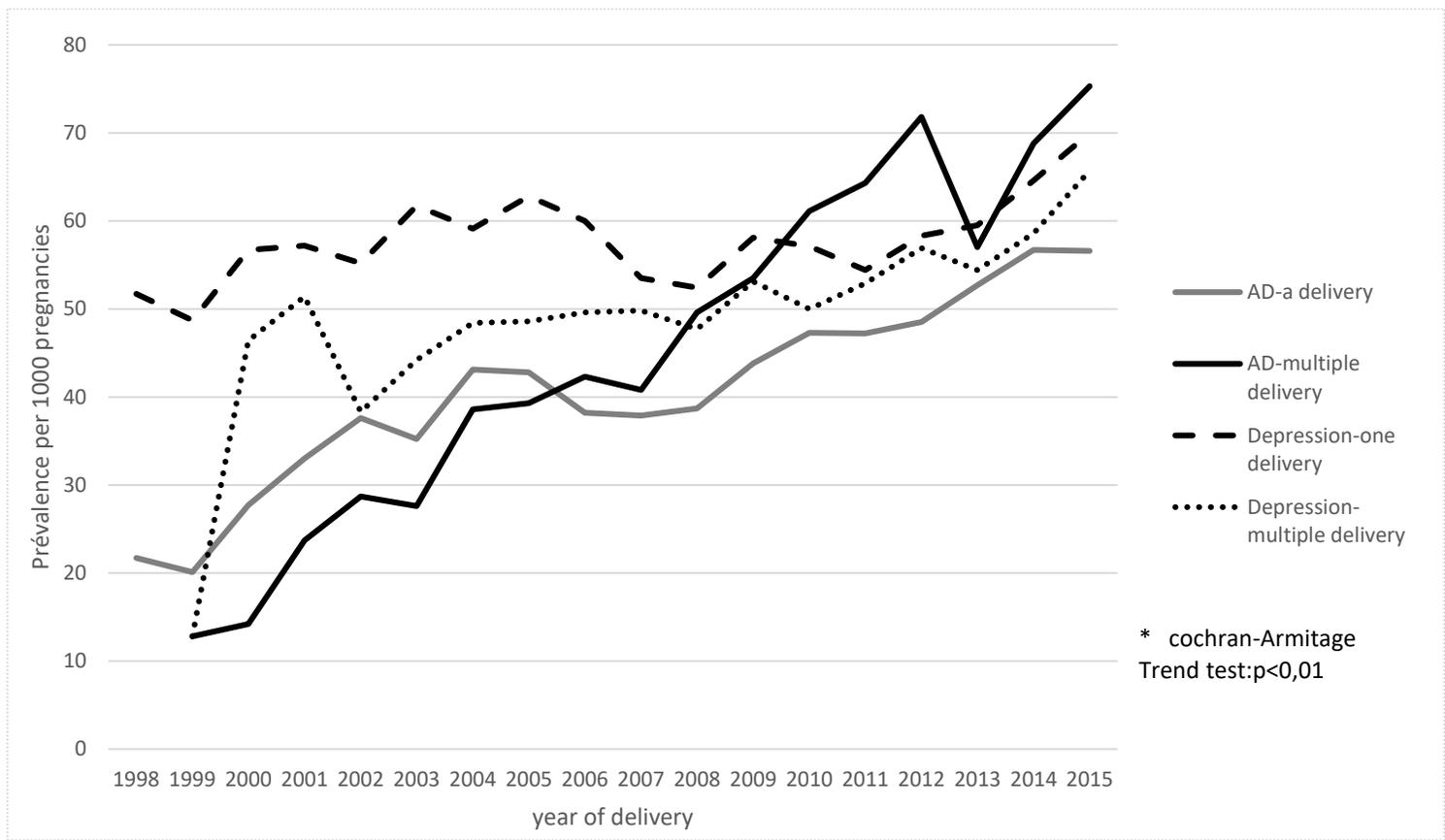
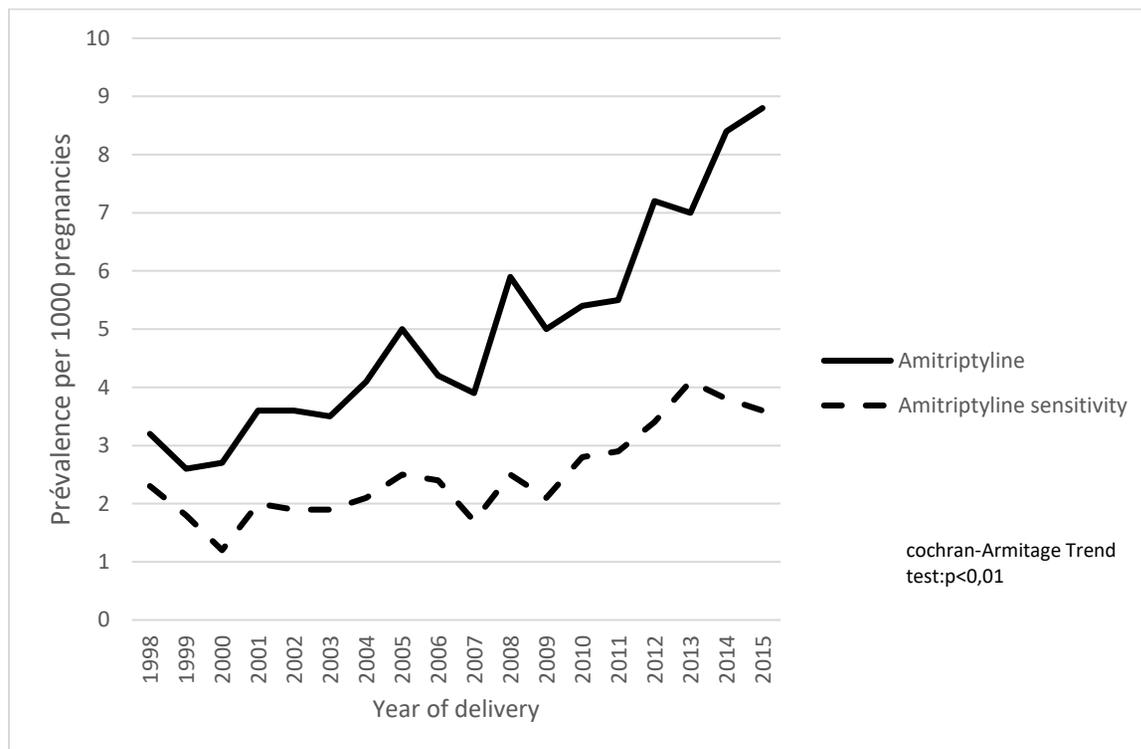


Figure S3. Trends of antidepressant use, depression/anxiety disorders during pregnancy in women with one or several pregnancies



Note: AD Antidepressant

Figure S4. Amitriptyline use during pregnancy



5.2. Antidepressants use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study

Cet article a été publié dans BMJ Open 2019 Oct 1 ; 9 (9) : e025908.

Cet article est inclus dans la thèse avec l'autorisation des co-auteurs et de l'éditeur.

Contribution

- Conception de l'étude (40%), rédaction du protocole (80%), interprétation des résultats (60%) et écriture du manuscrit (80%) sous la direction du Dr Bérard
- Extraction et analyses des données (90%) sous la direction du Dr Bérard et Madame Odile Sheehy

**Antidepressants use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a
nested case-control study**

Maëlle Dandjinou,^{1,2} Odile Sheehy,² Anick Bérard,^{1,2}

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montréal, Québec, Canada

²Research Center, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

Corresponding author:

Dr. Anick Bérard FISPE

3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Canada H3T 1C5

Phone : (514) 345-4931 ext.4363

Fax number: (514) 345-4801

Email : anick.berard@umontreal.ca

Running head: Antidepressants use and Gestational Diabetes

Key words: Antidepressant, gestational diabetes, insulin resistance, pregnancy

Abstract

Objectives: The aim of this study was to determine the association between antidepressant (AD) classes, types and duration of use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus (GDM).

Design and setting: A nested case-control study was conducted within the Quebec Pregnancy Cohort (QPC), a Canadian provincial database, which includes data on all pregnancies and children in Quebec from January 1998 to December 2015.

Primary Outcome measures: Gestational diabetes mellitus.

Participants: Cases of GDM were identified after week 20 of pregnancy and randomly matched 1:10 to controls on gestational age at index date (i.e., calendar date of GDM) and year of pregnancy. AD exposure was assessed by filled prescriptions between the beginning of pregnancy (first day of last menstrual period) and index date. Conditional logistic regression models were used to estimate crude and adjusted odds ratios (aOR).

Results: Among 20,905 cases and 209,050 matched controls, 9,741 (4.2%) women were exposed to ADs. When adjusting for potential confounders, AD use was associated with an increased risk of GDM (aOR =1.19, 95% CI 1.08 to 1.30); venlafaxine (aOR= 1.27, 95% CI 1.09 to 1.49) and amitriptyline (aOR= 1.52, 95% CI 1.25 to 1.84) were as well associated with an increased risk of GDM. Moreover, the risk of GDM was increased with longer duration of AD use, specifically for serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic ADs and combined use of two ADs classes. No statistically significant association was observed for selective serotonin reuptake inhibitors.

Conclusion: Findings suggest that ADs and specifically venlafaxine and amitriptyline, were associated with increased risk of GDM.

Article summary

Strengths and limitations of this study

- This is the first study investigating antidepressants classes and individual drugs use during pregnancy and the risk of gestational diabetes owing to the large number of pregnancies included.
- The Quebec pregnancy cohort is one of the largest medico-administrative database, with 17 years of follow-up, which provides prospectively collected data for pregnant women with high validity and no recall bias possible.
- Our analysis restricted to a subgroup of pregnancies with depression/anxiety before pregnancy, minimises the risk for confounding by indication.
- Even though our database included a large set of variables, some lifestyle variables such as smoking, and body mass index are missing therefore residual confounding cannot be completely excluded.

INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM), defined as a carbohydrate intolerance occurring during pregnancy, diagnosed between 24 week and 28 week of pregnancy, is a major maternal health condition.^{1,2} Studies report that 1–20% of pregnant women are affected by GDM worldwide depending of the population studied and the diagnoses criteria adopted (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria or World Health Organization (WHO)), and around 7–9% pregnant women are affected in Quebec.³⁻⁶ Moreover, the number is rising concomitantly with overweight and obesity surge.⁷ Pregnancies with GDM are at higher risk of birth complications (e.g. macrosomia, caesarian and dystocia) and may predispose offspring to Type 2 Diabetes and obesity.⁸⁻¹⁰ Furthermore, mothers with a history of GDM are more likely to develop Type 2 Diabetes and cardiovascular diseases later in life.¹¹

Antidepressants (ADs) are commonly used during pregnancy and neurotransmitters such as serotonin, noradrenalin and dopamine are the mainstay of their action.¹² ADs have several side effects and some of them increase weight.¹³ There is mounting evidence suggesting that AD classes might be involved in different way, in biological mechanisms such as weight gain, insulin resistance mechanism and glucose metabolism dysregulation to induce diabetes.¹⁴⁻¹⁷ Moreover, both depression and overweight/obesity are prevalent among women of reproductive age^{7,18}. Discrepant findings have been reported regarding the relationship between depression and body mass index (BMI). Some previous studies reported no association but, a meta-analysis reported a possible bi-directional relationship.^{19,20} Depression may increase weight gain and obesity, through changes in

eating patterns or reduced physical activity and biological mechanisms involving neuroendocrine disturbances could explain the association.¹⁹ Nevertheless, a recent study showed that antenatal depression was not associated with inadequate and excessive gestational weight gain during pregnancy.²¹ As maternal depression could possibly increase weight gain and GDM, the potential confounding effect of underlying maternal depression should be addressed in studies assessing the relationship between AD use during pregnancy and GDM. Confounding can be controlled at the study design step (restriction, matching or randomization) or at the statistical analysis step (multivariable models...)²².

In pregnant women, two studies have investigated the association between AD use and GDM but evidence is inconclusive and some methodological limitations were not considered.^{23 24} The first study found that AD use was associated with an increase of the risk of GDM whereas the second showed no association with SSRI. These two studies lack information about timing of GDM diagnosis and confounding by indication related to maternal depression is possible. The small sample size in both studies did not allow to look at individual drug effect. Given the increasing use of ADs during pregnancy, the biological evidence and scarcity of information on the associated GDM risk, this question urgently needs to be addressed. To our knowledge, no study thus far has been designed to explore directly the association between AD use and GDM incidence in pregnancy.

Therefore, we assessed the impact of overall AD medication, classes, and types, as well as duration of AD exposure on the risk of GDM in a population-based study of pregnant women.

METHODS

Patient and public involvement

Patients or the public were not involved in the design of the study.

Source population

A nested case-control study was conducted within the Quebec Pregnancy Cohort (QPC). The QPC is an ongoing population-based cohort with prospective data collection on all pregnancies insured by the Quebec Public Prescription Drug Insurance Plan, from 1998 to 2015. Individual-level information was obtained from province-wide databases and linked using health care unique personal identifiers.

The QPC was established by identifying all pregnancies in the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) and the Quebec hospitalisation archives (MedEcho) databases. First day of the last menstrual period (first day of gestation, 1DG) was defined using data on gestational age, which was validated against ultrasound measurements in patient charts. Prospective follow-up was available from 1-year prior 1DG, during pregnancy, and until December 2015.

Data sources for this study comprised the medical service database (RAMQ : diagnoses and medical procedures), the Quebec Prescription Drug Insurance Database (drug name, start date, dosage, and duration), the Hospitalisation Archive Database (MedEcho: in-hospital diagnoses and procedures) and the Quebec Statistics Database (Institut de la statistique du Québec [ISQ] : patient socio-demographic information). Descriptive information regarding the QPC are available in Bérard and Sheehy.²⁵ Validity studies were performed and have shown the accuracy and the high quality of the data sources.^{26 27}

The study was approved by the Sainte-Justine's Hospital Ethics Committee. The Quebec "Commission d'accès à l'information" authorized database linkages.

Study cohort definition and study design

All women in the QPC continuously covered by the public prescription drug plan for at least 6 months before and during pregnancy were eligible. Given that GDM occurs after the 20th week of gestation, we excluded abortions and miscarriages. We only included singletons pregnancies knowing that multiple pregnancies is a known risk factor of GDM. Women with Type 1 and Type 2 diabetes were identified between 6 months before pregnancy and up to week 20 of gestation and were excluded because they are not at risk of GDM and that overt diabetes is often diagnosed early in pregnancy. Similarly, women with prior GDM have different metabolic profiles and different baseline risk of GDM compared to, women with no prior GDM and were also excluded in the main analysis. Studies have reported that women with a prior GDM have a faster deterioration in insulin sensitivity and a lower beta cell compensation that continue to deteriorate after pregnancy.²⁸

In order to select a homogeneous population at risk of GDM, we also excluded pregnancies with cystic fibrosis as well as overweight (Body mass index (BMI>25 kg/m²)) or obesity (BMI>30kg/m²)²⁹ Women with cystic fibrosis and overweight or obesity are more likely to develop GDM. Hence, women with obesity and cystic fibrosis were excluded consistently in previous studies with GDM as outcome.³⁰ Women with cystic fibrosis are more likely to have pre-pregnancy diabetes³¹ and pre-pregnancy obesity, which are risk factors for GDM. We excluded those women with either obesity or cystic

fibrosis to have a homogenous population with regards to these risk factors and to allow comparisons with previous studies.

All pregnancies meeting our inclusion criteria during the study period were considered. Moreover, due to the time-varying nature of AD use during pregnancy, using a nested case-control analysis was appropriate.³² As well as a time dependent survival analysis, this method takes into account time varying exposure but has the ultimate advantage to be computationally more efficient and, to provide ORs that are unbiased estimators of rate ratios.^{33 34}

Case of GDM definition

Cases of GDM were defined as pregnant women with a diagnosis of GDM identified using diagnosis codes of the 9th or 10th editions of the International Classification of Diseases (ICD9: 250.0-250.9, 648.0, 648.8, 790.2, 775.1 or ICD10: E10-E14, O24, R73.0) or at least one filled prescription for an antidiabetic drug allowed during pregnancy (insulin, glyburide or metformin), both after the 20th week of gestation, whichever occurred first (Table S1 in the Supplementary file).¹ This definition was used to identify the earliest calendar date of GDM occurrence (EDI). This definition of the outcome was previously used^{35 36} and GDM ICD codes have been associated with high positive and negative predictive values (PPV: 85% and NPV: 99%).³⁷ According to the current guidelines in Canada¹, GDM is diagnosed between weeks 24–28 of gestation. In our study we considered a lag time of 3 weeks to capture late diagnoses of GDM.³⁸ If the EDI was between week 20 and week 31 of gestation, the calendar date of the diagnosis of GDM

or of a prescription of antidiabetic drug was used as index date, in the other cases, when EDI was recorded after the 31th week of gestation, we developed an algorithm that determined the index date by adding 217 days (equivalent to 31 week of gestation) to the first day of gestation. This algorithm was used to ensure that all cases were included in the study. Indeed, we hypothesised that EDI could be recorded even after 31 weeks of gestation for several reasons. First, it is possible that a pregnant woman got diagnosed with a mild GDM before 31 weeks of gestation and received a prescription of an antidiabetic drug later given that her diabetes was controlled with non-pharmacological measure. Second, a woman could also be diagnosed with a GDM in her medical visit that was not recorded before 31 weeks of gestation because it was not the most serious medical condition at that moment.

Control selection

Using the nested case-control design and with the low prevalence of exposure to AD among controls (4.1%), we randomly selected 10 controls for each case among the members in the risk set (i.e. pregnancy that did not have a diagnosis of GDM at the index date) and matched them by gestational age at index date (i.e. calendar date of GDM) and year of pregnancy. As a woman could contribute with repeated pregnancies during the study period, cases and controls were matched on the year of pregnancy.

Antidepressant exposure

Gestational AD use was assessed by using the RAMQ Prescription Drug file. Data on AD prescription fillings have been validated against maternal reports within the study population and have a high predictive value (PPV 100% and NPV 96%).²⁷

Overall antidepressant exposure

Overall AD exposure was identified as having at least a filled prescription from 1DG to index date. Prescriptions filled before the pregnancy and with duration which included the 1DG were also considered. The overall AD exposure category was compared with the reference category, no AD exposure during the same period. (Table S2 in the Supplementary file for codes of all ADs evaluated).

Antidepressant exposure by drug class

We considered AD exposure by class and formed six mutually exclusive comparison groups, namely: (1) selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), (2) serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), (3) tricyclic ADs (TCA), (4) others (this category includes all the other ADs used). Pregnancies exposed to at least two classes of AD were classified as (5) combined. No AD exposure during the relevant period of time was used as (6) the reference category.

Antidepressant exposure by drug types

Then, the following nine active categories were studied: (1) citalopram, (2) fluoxetine, (3) fluvoxamine, (4) paroxetine, (5) sertraline, (6) venlafaxine, (7) amitriptyline and (8) others (this category includes all the other ADs used). Pregnancies exposed to more than one AD were classified as (9) combined. No AD exposure (10) between the 1DG and index date was the reference category. The 10 categories were mutually exclusive.

Antidepressant duration of exposure

Finally, we looked at the duration of exposure to AD during pregnancy by adding the length of the filled prescriptions in order to calculate the exact number of days covered by the prescriptions. For pregnancies with combined use of two or more ADs, if the two AD had the same overlap, only one exposure time was considered. However, if the duration for the two ADs were not completely overlapping, the additional days of both ADs were added to the overlapping time. Consequently, 4 mutually exclusive categories were defined: (1) short duration (≤ 90 days of AD exposure), (2) medium duration (90 days $<$ AD exposure < 180 days), (3) long duration (≥ 180 days of AD exposure). The reference category was (4) no exposure to AD in the relevant time-period. We also looked at duration of exposure within each AD class.

Covariates

Potential confounders considered for all analyses were (1) socio-demographic variables and maternal characteristics on the 1DG including maternal age, receipt of social assistance (yes/no) and area of residence (urban/rural); (2) maternal chronic comorbidities in the 6 months prior to pregnancy (physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [depression/anxiety, chronic hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome); (3) healthcare services utilisation and co-medication (physicians visits, hospitalisations or emergency department visits, the number of other medication used other than ADs and medications related to chronic comorbidities (antipsychotics, benzodiazepines and corticosteroids are included), visits to a psychiatrist) within the 6 months prior to pregnancy). All the previous

conditions were identified from either diagnoses or disease-specific medications available in our databases (Table S3 in the Supplementary file).

Statistical Analysis

Descriptive analyses, namely *t* tests and χ^2 tests for continuous and categorical variables, respectively, were performed to describe the study population. Crude and adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) using conditional logistic regression models were calculated. We considered all analyses significant at a *p* value of less than 0.05 (2-tailed). We conducted all analyses using SAS version 9.3 software (SAS Institute Inc.).

Additionally, sensitivity analyses were performed.

(1) We restricted the study population to women with depression/anxiety prior to pregnancy as identified by either a diagnosis code for depression or anxiety or an AD prescription within 6 months before the 1DG. For women with both a diagnosis code and AD use in the 6 months before the 1DG, only one occurrence was taken into account. This method allowed us to take into account potential confounding by indication.

(2) According to the guidelines, GDM is diagnosed between 24–28 weeks of gestation; therefore, we looked at diagnoses of GDM strictly between week 24 and week 28.¹ This will minimise a potential non-differential bias that would underestimate the true estimate.

(3) We looked at the exposure within the window going from the 1DG to 15 days before the index date, in order to ensure that the exposure preceded the outcome.

(4) As women with a previous GDM, may be at risk of GDM in a future pregnancy, we included women with a history of GDM in the cohort and adjusted for this variable to take into account the confounding related to prior diagnosis of GDM.

(5) As a woman could contribute to the study with repeated pregnancies, and these pregnancies within the same woman may be correlated. We performed an additional analysis using Generalized estimate equation (GEE) which is a method used to address intra-subject correlation.³⁹ Results obtained from GEE were compared to findings from the main analysis.

(6) In the main analysis, women with obesity and overweight were excluded as obesity/overweight can be a potential confounder. We performed the same analysis in the subgroup of women with obesity and overweight. A second analysis was performed by including them with normal weight women in order to increase external validity and explore if obesity is a mediator of the relationship AD use and GDM risk.

RESULTS

In a total of 237,172 pregnancies from the QPC meeting the study inclusion criteria, 20,905 (8.8%) cases of GDM were identified. This prevalence is concordant with the prevalence reported in Quebec³. Among cases, 1,152 (5.5%) women were exposed to ADs (**Figure 1**). Characteristics of cases and their matched controls (n = 209,050) are displayed in **Table 1**. Women with GDM were more likely to be older, urban residents and benefit from social assistance. Maternal comorbidities and risk factors for GDM were more prevalent in cases than in controls.

Primary analyses

When adjusting for potential confounding factors using ADs during pregnancy was associated with a modest increased risk of GDM compared to nonusers during the study period (adjusted OR (aOR), 1.19; 95% CI, 1.08 to 1.30, 1152 exposed cases). AD use before 1DG as well as history of depression and anxiety were not associated with GDM risk. **(Table 2).**

For AD classes specifically, SNRI 1.27 (95% CI, 1.08 to 1.48, 230 exposed cases), TCA 1.47 (95% CI, 1.22 to 1.77, 143 exposed cases) and combined use of 2 or more AD classes 1.38 (95% CI, 1.15 to 1.67, 169 exposed cases) were associated with increase in the risk of GDM whereas SSRI were not associated (1.07, 95% CI 0.96 to 1.20, 535 exposed cases) (Table S4 in the Supplementary file).

We also observed a duration-effect gradient associated with gestational AD use. Pregnancies with short duration 1.15 (95% CI 1.03 to 1.28, 541 exposed cases), medium duration 1.17 (95% CI 1.00 to 1.39, 187 exposed cases), as well as long duration of AD exposure 1.29 (95% CI 1.13 to 1.48, 424 exposed cases) were at increased risk of GDM compared to unexposed pregnancies (Table S5 in the Supplementary file). This duration-effect relationship was also observed for TCA, SNRI, and combined use of 2 ADs classes, though it did not reach statistical significance for some strata due to small number of exposed cases **(Table 3).**

Regarding individual AD, venlafaxine 1.27 (95% CI 1.09 to 1.49, 230 exposed cases), amitriptyline 1.52 (95% CI 1.25 to 1.84, 133 exposed cases), and combined use of 2 or more ADs 1.31 (95% CI 1.10 to 1.56, 187 exposed cases) were associated with an

increased risk of GDM. For citalopram 1.11 (95% CI 0.95 to 1.29, 242 exposed cases), paroxetine 1.13 (95% CI 0.94 to 1.36, 154 exposed cases), and sertraline 1.01 (95% CI 0.80 to 1.28, 83 exposed cases), no statistically significant association was observed (Table S6 in the Supplementary file; **Figure 2**).

Sensitivity analysis

In the subgroup of 21,395 pre-pregnancy depressed women; exposure to AD during pregnancy also increased the risk of GDM, which is consistent with the main analysis (1.15, 95% CI 1.00 to 1.33, 1002 exposed cases). When using different time window for both the exposure and the outcome, our results were also consistent with the main findings: diagnosis between 24–28 week only (1.22, 95% CI 1.01 to 1.48, 269 exposed cases), and looking at exposure between 1DG and 15 days before the index date (1.18, 95% CI 1.08 to 1.30, 1139 exposed cases). When including women with prior GDM and adjusting for this variable in the model, we found similar results with our main analysis (1.11, 95% CI 1.01 to 1.20) When using the GEE method which takes into account intra-woman correlation for women contributing to the study with more than one pregnancy, we found similar results with the logistic regression (1.19, 95% CI 1.09 to 1.31). In the subgroup of women with obesity/overweight, we found higher estimates, but the result was not statistically significant due to the sample size. (1.58, 95% CI 0.84 to 2.98, 32 exposed cases). When pooling women with and without obesity or overweight, we found similar results with our main analysis (1.09, 95% CI 1.00 to 1.18, 1236 exposed cases) (Table S7-S13 in the Supplementary file).

DISCUSSION

In this study, overall AD use was associated with an increased risk for GDM. Specifically, venlafaxine and amitriptyline were respectively associated with 27% and 52% increased risks of GDM, and this after adjustment for major confounders and underlying conditions. No statistically significant association was observed with any SSRI. Moreover, we found a cumulative duration effect for short, medium and long duration of AD use, which was associated with a 15%, 17% and 29% increased risk of having GDM, respectively. This effect varied within classes of ADs.

Comparison with other studies

Literature on this topic is scarce. A previous study from Reis and Kallens' found that AD is associated with GDM (OR, 1.37, 95% CI, 1.08 to 1.75) which is consistent with our findings.²³ For class exposure, our results are also in line with Wen *et al.*²⁴, which reported no association between SSRI and GDM. In the general non-pregnant population, studies and meta-analyses performed to investigate the risk of Type 2 diabetes following AD use consistently report associations.⁴⁰⁻⁴² Conversely, it is still debated whether SSRI and SNRI are involved in Type 2 diabetes onset, and very few studies have investigated individual drug effects. A meta-analysis from Yoon *et al.*⁴² reported the following estimates for individual drug: paroxetine (Risk Ratio RR, 1.52, 95% CI, 0.95 to 2.45, 2 studies) and citalopram (RR, 1.13, 95% CI, 0.85 to 1.49, 2 studies) which is in line with our results. The relationship between the duration of exposure to ADs and diabetes has been explored in two studies, one in the adult general population and the other one on youths. These

studies found that the risk of diabetes was increasing with longer duration of use of AD while taking into account increasing age and weight.^{43 44} Similarly we found that women with increasing age are at higher risk of GDM and that weight gain during pregnancy could possibly and partly explain the risk of GDM.

Possible biological mechanisms

With respect to biological plausibility, certain mechanisms support the link between AD use and GDM onset. AD can be involved in diabetes, by acting directly on glucose homeostasis,¹⁴ by decreasing pancreatic insulin secretion,⁴⁵ by increasing cellular insulin resistance⁴⁶ or by acting indirectly on insulin via weight gain.^{13 15}

In animal studies, it has been reported that AD could induce hyperglycemia.^{46 47} Moreover, serotonin is involved in glucose homeostasis and is also the target of most ADs, which may explain why ADs affect the glucose pathway. In addition, still in animal studies, serotonin has been shown to play a role in the compensation mechanism, which is established following natural insulin resistance in pregnancy.⁴⁸ ADs use inhibits the insulin pathway resulting in insulin resistance and potentially GDM. Effects of ADs on glucose dysregulation and weight gain seem stronger with TCAs, especially amitriptyline, than with SNRI and SSRI, due to the varying affinity for serotonergic, noradrenergic, and histamine receptors.^{14 49} A study reported that due to their high affinity for the serotonin reuptake transporter, SSRI could generate hypoglycemia whereas ADs with high affinity for the 5-HT_{2c} receptor (serotonin), H₁-receptor (histamine), and norepinephrine reuptake such as amitriptyline and venlafaxine could lead to hyperglycemia.¹⁷ Moreover,

the study added that among their cases glucose disturbances were occurring within 1 month of treatment and that cumulative effects of AD drugs on glucose control were possible especially with longer duration of treatment.¹⁷

It has also been proposed that in the short term, SSRI may have neutral weight effect or even reduce weight gain (fluoxetine), and therefore improve diabetes, which could partly explain our results.⁵⁰ Our study confirms that ADs have heterogeneous effects regarding GDM incidence, which we believe is mainly due to their varying pharmacological properties.

Strengths

To our knowledge, this is the first study looking specifically at AD classes and duration of use during pregnancy and the risk of GDM. With 17 years of follow up, we were able to investigate both class and individual drug effects of ADs. Furthermore, in the QPC, data are prospectively collected and provide valid and accurate information on filled prescriptions and physician-based diagnoses which rule out potential for recall bias and ascertainment bias. The use of a nested case-control design permits to take into account the time varying nature of our exposure. Finally, our definition of GDM based on diagnoses and prescriptions filled for antidiabetic drugs has been validated and used in previous studies.

Limitations

Residual confounding by indication related to the underlying depression cannot be ruled out. Our study was not adjusted for depression during pregnancy because depression during pregnancy could be on the causal pathway between AD use and GDM. When we restricted our cohort to a subgroup of pregnancies diagnosed with depression/anxiety before pregnancy our sensitivity analysis supports our main results. This also minimises the possible detection bias because, all pre-pregnancy depressed women might have similar contact with healthcare professionals and equal chance to be diagnosed for additional comorbidities. Since the screening for GDM is part of the standard pregnancy monitoring in Quebec, a detection bias is less likely to occur as well. To further control for confounding by disease severity, we adjusted for documented proxies for depression severity, such as visits to the psychiatrists and co-medication, including medications for mental diseases such as benzodiazepines and antipsychotics.

We included late cases of GDM recorded after 28 weeks of gestation, which could lead to a misclassification of the exposure and resulting in an underestimation of the effect. However, when we considered only cases of GDM with diagnosis between 24–28 weeks of gestation, as recommended by the Canadian guidelines, our results were similar to our main analyses. Although we adjusted for most risk factors for GDM, some lifestyle variables such as smoking, weight gain, BMI and physical activity practices are missing in our database, which could result in residual confounding. Previous literature have found inconsistent results for the association between smoking and GDM, however some studies have shown an association.^{51 52} In a sensitivity analysis, we restricted our cohort to women with depression before pregnancy, and we found consistent results with the

main analysis. This restriction de facto gives us a population of pregnant women with similar characteristics regarding lifestyles such as smoking, alcohol intake, and physical activity. We are confident that these missing variables in our analyses would minimally affect our results because Reis and Kallen in their study adjusted their analyses for BMI and smoking and found consistent estimates with us.²³ Family income and education were not directly taken into account in our study. However, women covered by the public prescription drug plan are women of low to middle socio-economic status. In our analysis, we adjusted for the adherent status at the public prescription drug plan, which is a proxy for the socioeconomic status and education. The adherent women have higher socioeconomic status compared to the beneficiaries. Therefore by adjusting for adherent status, we partially also adjusted for education. All these sensitivity analyses show that our estimates are stable, and that if residual confounding is present, it is minimal. Moreover, we could not adjust for ethnicity in our study because this variable is not available in our databases. However, a previous study performed on the QPC based on self-administered questionnaires collected information not present in our administrative databases such as ethnicity.⁵³ This study found that 88.5% of the women in the QPC were from Caucasian background. Current evidence suggests that women from Caucasian ethnic background had the lowest risk of GDM compared to the other ethnic groups⁵⁴. Thus, our estimates are calculated in a majority Caucasian population and are likely underestimations. This does not affect the internal validity of our study but might partly limit generalisability to other ethnic groups. Finally, generalizability to overweight/obese women or women with cystic fibrosis could be affected, given that our study includes only

pregnancies of women without cystic fibrosis and non-overweight/non-obese women. Nevertheless, this does not affect the internal validity of our study. Moreover, in a previous study, socioeconomic status was shown to be an effect modifier in the QPC, and those women on public drug coverage plan and women on private drug insurance have similar characteristics and comorbidities.⁵⁵

Overall AD use specifically in pregnant women with normal weight was associated with an increased risk of GDM, as well as with a cumulative duration effect, after taking into account underlying maternal depression. Amitriptyline and venlafaxine were linked to an increased risk of GDM.

The treatment of depression during pregnancy is a major concern and is challenging because depression is prevalent before and during pregnancy, and untreated depression can lead to relapse during pregnancy and in the postpartum period.⁵⁶ Hence, adverse outcomes associated with AD use during pregnancy including GDM should be weighed against the consequences of non-medicated depression, especially for women with severe depression. Further studies are still needed to replicate our findings. In the meantime, though the absolute risk remains low and until more evidence is available, clinicians and pregnant women should be informed given the whole range of maternal and infantile complications associated with GDM during pregnancy and later in life.

Contributors: Maëlle Dandjinou (MD), Odile Sheehy (OS), Anick Bérard (AB)

All authors participated in the study conception and design. AB acquired the data. MD and OS did the analyses. MD wrote the manuscript and all authors participated in the interpretation of the results and critical revision of the manuscript. AB is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Funding: This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)—CAN-AIM grant; Fonds de la recherche du Québec — Santé (FRQ-S) — Réseau de recherche sur les médicaments RQRM-AbbVie. The funding body had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and the decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

- 1 Thompson D, Berger H, Feig D, *et al.* Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013; 37 Suppl 1:S168-83.
- 2 Hod M, Kapur A, Sacks DA, *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care#. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2015; 131:S173-S211.
- 3 Chun L, Healy-Profitos J, Tu TM, *et al.* *Évolution du diabète gestationnel au Québec de 1989 à 2012 : rapport de surveillance* : INSPQ, 2017.
- 4 Feig DS, Hwee J, Shah BR, *et al.* Trends in Incidence of Diabetes in Pregnancy and Serious Perinatal Outcomes: A Large, Population-Based Study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care* 2014; 37:1590.
- 5 Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current Diabetes Reports* 2016; 16:7.
- 6 Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L, *et al.* Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. 2012; 166:317.

- 7 Brunner S, Stecher L, Ziebarth S, *et al.* Excessive gestational weight gain prior to glucose screening and the risk of gestational diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia* 2015; 58:2229-37.
- 8 Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
- 9 Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, *et al.* High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008; 31:340-6.
- 10 Fraser A, Lawlor DA. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2014; 14:489.
- 11 Tobias DK, Stuart JJ, Li S, *et al.* Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of us women. *JAMA Internal Medicine* 2017; 177:1735-42.
- 12 Huybrechts KF, Palmsten K, Mogun H, *et al.* National trends in antidepressant medication treatment among publicly insured pregnant women. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35:265-71.
- 13 Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1259-72.
- 14 Derijks HJ, Meyboom RH, Heerdink ER, *et al.* The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:531-8.
- 15 Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26:60-5.
- 16 Hennings JM, Schaaf L, Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication. *Curr Pharm Des* 2012; 18:5900-19.
- 17 Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *Int J Clin Pharm* 2011; 33:484-92.
- 18 Kessler RC, Berglund P, Demler O, *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama* 2003; 289:3095-105.
- 19 Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, *et al.* Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry* 2010; 67:220-29.
- 20 John U, Meyer C, Rumpf HJ, *et al.* Relationships of psychiatric disorders with overweight and obesity in an adult general population. *Obes Res* 2005; 13:101-9.
- 21 Molyneaux E, Poston L, Khondoker M, *et al.* Obesity, antenatal depression, diet and gestational weight gain in a population cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2016; 19:899-907.
- 22 Nørgaard M, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP. Confounding in observational studies based on large health care databases: problems and potential solutions—a primer for the clinician. *Clinical epidemiology* 2017; 9:185-93.
- 23 Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med* 2010; 40:1723-33.

- 24 Wen SW, Yang Q, Garner P, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:961-6.
- 25 Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort—prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One* 2014; 9:e93870.
- 26 Vilain A, Otis S, Forget A, *et al.* Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:345-53.
- 27 Zhao JP, Sheehy O, Gorgui J, *et al.* Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth Defects Res* 2017; 109:423-31.
- 28 Xiang AH, Takayanagi M, Black MH, *et al.* Longitudinal changes in insulin sensitivity and beta cell function between women with and without a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013; 56:2753-60.
- 29 Andrade SE, Reichman ME, Mott K, *et al.* Use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in women delivering liveborn infants and other women of child-bearing age within the U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program. *Arch Womens Ment Health* 2016; 19:969-77.
- 30 Baribeau V, Beauchesne M-F, Rey É, *et al.* The use of asthma controller medications during pregnancy and the risk of gestational diabetes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 138:1732-33.e6.
- 31 Jelin AC, Sharshiner R, Caughey AB. Maternal co-morbidities and neonatal outcomes associated with cystic fibrosis (). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30:4-7.
- 32 Ernster V L. Nested Case-Control Studies. *Preventive Medicine* 1994; 23:587-90.
- 33 Essebag V, Genest J, Jr., Suissa S, *et al.* The nested case-control study in cardiology. *American Heart Journal*; 146:581-90.
- 34 Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, *et al.* Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Medical Research Methodology* 2005; 5:5.
- 35 Baribeau V, Beauchesne MF, Rey E, *et al.* The use of asthma controller medications during pregnancy and the risk of gestational diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1732-33.e6.
- 36 Blais L, Kettani FZ, Forget A. Associations of maternal asthma severity and control with pregnancy complications. *J Asthma* 2014; 51:391-8.
- 37 Bowker SL, Savu A, Lam NK, *et al.* Validation of administrative data case definitions for gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2017;34:51-55.
- 38 Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, *et al.* Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia* 2017; 60:1913-21.
- 39 Liang K-Y, Zeger S L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73:13-22.
- 40 Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care* 2013; 36:3337-45.

- 41 Salvi V, Grua I, Cerveri G, *et al.* The risk of new-onset diabetes in antidepressant users—A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0182088.
- 42 Yoon JM, Cho EG, Lee HK, *et al.* Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Korean J Fam Med* 2013; 34:228-40.
- 43 Andersohn F, Schade R, Suissa S, *et al.* Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166:591-8.
- 44 Burcu M, Zito JM, Safer DJ, *et al.* Association of Antidepressant Medications With Incident Type 2 Diabetes Among Medicaid-Insured Youths. *JAMA Pediatr* 2017; 171:1200-07.
- 45 Isaac R, Boura-Halfon S, Gurevitch D, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) inhibit insulin secretion and action in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 2018; 293:4577-78.
- 46 Levkovitz Y, Ben-Shushan G, Hershkovitz A, *et al.* Antidepressants induce cellular insulin resistance by activation of IRS-1 kinases. *Mol Cell Neurosci* 2007; 36:305-12.
- 47 Carvalho F, Barros D, Silva J, *et al.* Hyperglycemia induced by acute central fluoxetine administration: role of the central CRH system and 5-HT₃ receptors. *Neuropeptides* 2004; 38:98-105.
- 48 Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, *et al.* beta-Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18 Suppl 1:63-70.
- 49 Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H₁-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26:1673-7.
- 50 Harvey BH, Bouwer CD. Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23:90-7.
- 51 Hosler AS, Nayak SG, Radigan AM. Stressful events, smoking exposure and other maternal risk factors associated with gestational diabetes mellitus. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011; 25:566-74.
- 52 Terry PD, Weiderpass E, Ostenson CG, *et al.* Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive pregnancies. *Diabetes Care* 2003; 26:2994-8.
- 53 Bérard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort—prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS one* 2014; 9:e93870-e70.
- 54 Hedderson MM, Darbinian JA, Ferrara A. Disparities in the risk of gestational diabetes by race-ethnicity and country of birth. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2010; 24:441-48.
- 55 Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16:e360-9.
- 56 Howard L, Hoffbrand SE, Henshaw C, *et al.* Antidepressant prevention of postnatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.

Table legends

Table.1 Study population characteristics

Table.2 Risk of gestational diabetes following overall AD use during pregnancy

Table.3 Cumulative duration of exposure to antidepressants and risk of gestational diabetes

Figure legends

Figure 1. Selection of study population: gestational diabetes mellitus.

Figure 2. Types of antidepressant use and risk of gestational diabetes.

Table.1 Study population characteristics

Characteristics	Cases of GDM n = 20905	Controls n = 209 050	P value ^a
Pregnancy—related variable			
Gestational age at index date\$, mean (±SD)	29.4 (2.3)	29.4 (2.3)	1.00
AD exposure from 1DG to index date	1152 (5.5)	8589 (4.1)	<0.0001
AD use during 6 months before gestation	1448 (6.9)	11 403 (5.4)	<0.0001
Sociodemographic characteristics measured on 1DG			
Age (years)			
<18	126 (0.6)	2916 (1.4)	—
18–34	15 123 (72.3)	173 958 (83.2)	<0.0001
>34	5656 (27.1)	32 176 (15.4)	—
Urban dwellers	17 678 (84.6)	172 597 (82.6)	<0.0001
Social assistance recipients	5704 (27.3)	48 615 (23.3)	<0.0001
Maternal comorbidities during 6 months before 1DG			
Depression/Anxiety ^c	1419 (6.8)	12 995 (6.2)	0.001
Hypertension ^d	487 (2.3)	2665 (1.3)	<0.0001
Asthma ^d	1714 (8.2)	14 637 (7.0)	<0.0001
Cardiovascular diseases ^c	402 (1.9)	3468 (1.7)	0.004
Thyroid disorders ^d	930 (4.5)	6354 (3.0)	<0.0001
Polycystic ovarian syndrome ^c	18 (0.2)	76 (0.1)	0.0007
Health care services utilization and medication use in the 6 months before 1DG			
No. of physician visits			
0–1	10 770 (51.5)	112 674 (53.9)	<0.0001
≥2	10 135 (48.5)	96 376 (46.1)	-
Hospital admission/emergency department visit	4278 (20.5)	42 487 (20.3)	0.63
Medications other than antidepressants ^e			
0	9250 (44.2)	95 412 (45.6)	<0.0001
1–2	4800 (23.0)	46 869 (22.4)	-
≥ 3	6855 (32.8)	66 769 (32.0)	-
At least one visit to psychiatrists	652 (3.1)	5523 (2.6)	<0.0001
Health care services utilization from 1DG until index date			
Pregnancy follow-up by obstetricians/gynaecologists	9756 (46.7)	77 962 (37.3)	<0.0001

Note: AD Antidepressant, GDM Gestational Diabetes Mellitus, SD Standard Deviation, 1DG first Day of Gestation

^a Index date = date of gestational diabetes identification for cases and corresponding date for matched controls.

^b Based on ICD-9 or ICD-10 codes for depression/anxiety, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome.

^c Based on ICD-9 or ICD-10 codes or prescriptions filled for hypertension, asthma and thyroid disorders.

^d Included prescriptions filled for conditions other than depression/anxiety, hypertension, asthma and thyroid disorders.

Table.2 Risk of gestational diabetes following overall AD use during pregnancy

Variables	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR ^c (95 % CI)
Primary exposure		
AD use from 1DG to index date ^a	1.36 (1.28 to 1.45)	1.19 (1.08 to 1.30)
Covariates		
<i>As of first day of gestation</i>		
Age (years)		
<18	0.49 (0.41 to 0.59)	0.46 (0.38 to 0.55)
18–34	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
>34	2.01 (1.95 to 2.08)	1.98 (1.92 to 2.05)
Urban residence	1.16 (1.11 to 1.20)	1.09 (1.05 to 1.14)
Recipient of social assistance	1.24 (1.20 to 1.28)	1.23 (1.19 to 1.28)
AD use during 6 months before gestation	1.29 (1.22 to 1.36)	1.07 (0.98 to 1.17)
<i>6 months before gestation</i>		
Maternal comorbidities		
Depression/anxiety	1.10 (1.04 to 1.16)	0.93 (0.88 to 1.00)
Chronic/Gestational hypertension	1.83 (1.66 to 2.02)	1.51 (1.37 to 1.67)
Asthma	1.18 (1.12 to 1.25)	1.13 (1.07 to 1.19)
Cardiovascular diseases ^b	1.16 (1.05 to 1.29)	1.05 (0.94 to 1.16)
Thyroid disorders	1.48 (1.38 to 1.59)	1.35 (1.25 to 1.45)
Polycystic ovarian syndrome	2.34 (1.41 to 3.88)	2.09 (1.25 to 3.49)
Medication use		
Others medications excluding ADs and medications related to maternal comorbidities		
1–2	1.05 (1.02 to 1.10)	1.03 (0.99 to 1.07)
>2	1.06 (1.02 to 1.09)	1.02 (0.98 to 1.05)
Health care services utilisation		
Visit to psychiatrists	1.19 (1.09 to 1.29)	1.03 (0.94 to 1.13)
Visit to physicians	1.10 (1.07 to 1.13)	1.05 (1.02 to 1.09)
Hospitalizations or emergency department visit	1.01 (1.00 to 1.05)	0.97 (0.93 to 1.01)

Note: 1DG first day of gestation; CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^a exposure to any antidepressant v.no antidepressant use as reference

^b Cardiovascular diseases (Ischaemic heart diseases; Pulmonary heart disease and diseases of pulmonary circulation; Other forms of heart disease; Cerebrovascular diseases; Diseases of arteries, arterioles and capillaries; Diseases of veins, lymphatic vessels and lymph nodes, not elsewhere classified; Other and unspecified disorders of the circulatory system; Diseases of the circulatory system complicating pregnancy, childbirth and the puerperium; Abnormal results of cardiovascular function studies)

^c Adjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit

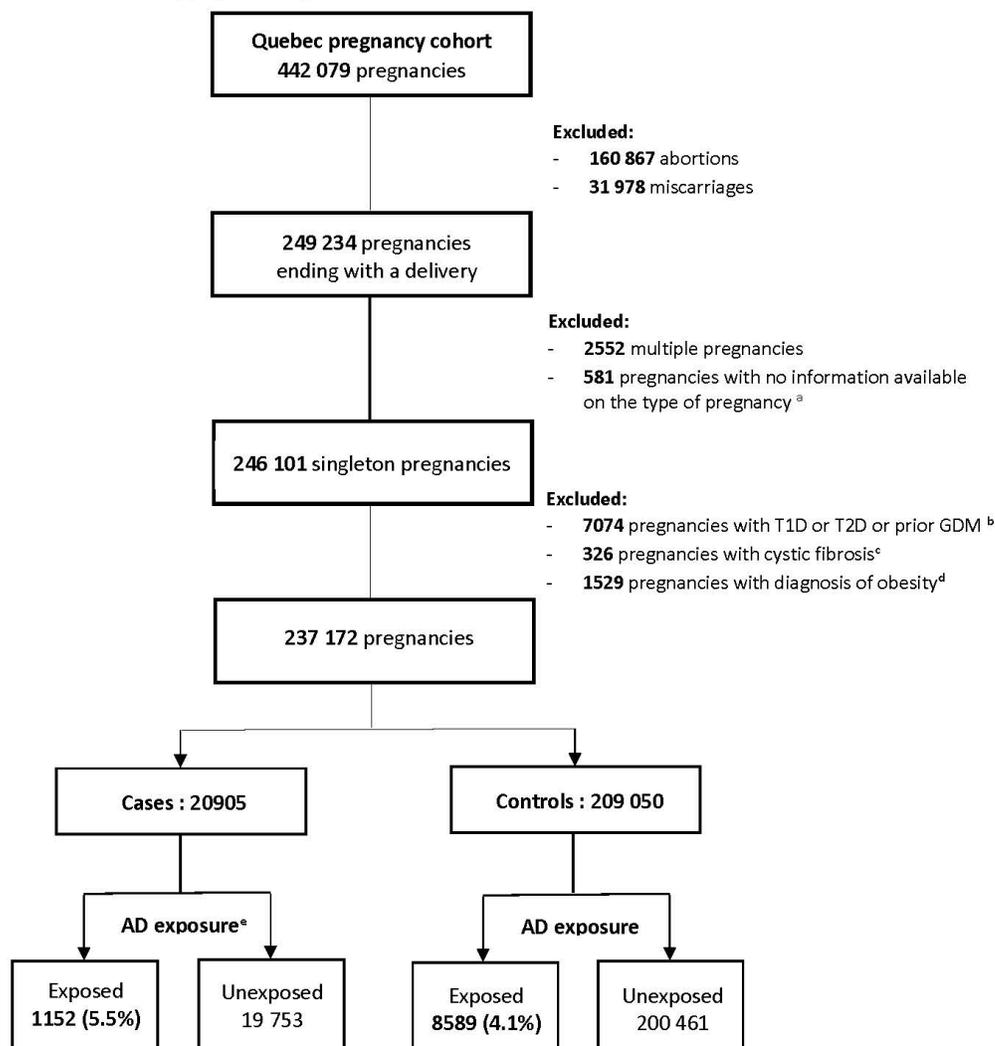
Table.3 Cumulative duration of exposure to antidepressants and risk of gestational diabetes

Exposure Status	Cases (n=20905)	Controls (n=209048)	OR (95 % CI)	
			Crude	Adjusted ^a
No exposure	19753 (94.5)	200461 (95.9)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Cumulative duration (d) in days among SSRIs Users				
<90	242 (1.2)	2047 (0.9)	1.20 (1.05 to 1.37)	1.09 (0.94 to 1.27)
90 ≤ d <180	83 (0.4)	765 (0.4)	1.10 (0.88 to 1.38)	0.98 (0.78 to 1.25)
180 ≤ d	210 (1.0)	1674 (0.8)	1.27 (1.10 to 1.47)	1.11 (0.94 to 1.32)
Cumulative duration (d) in days among SNRIs Users				
<90	78 (0.4)	718 (0.3)	1.10 (0.88 to 1.39)	1.02 (0.80 to 1.30)
90 ≤ d <180	29 (0.1)	239 (0.1)	1.23 (0.84 to 1.80)	1.15 (0.78 to 1.70)
180 ≤ d	123 (0.6)	707 (0.3)	1.76 (1.45 to 2.13)	1.58 (1.28 to 1.95)
Cumulative duration (d) in days among TCAs Users				
<90	108 (0.5)	666 (0.3)	1.64 (1.34 to 2.00)	1.42 (1.15 to 1.75)
90 ≤ d <180	21 (0.1)	89 (0.04)	2.39 (1.49 to 3.83)	1.96 (1.21 to 3.17)
180 ≤ d	14 (0.07)	73 (0.03)	1.94 (1.10 to 3.43)	1.46 (0.82 to 2.61)
Cumulative duration (d) in days among other antidepressants Users				
<90	49 (0.2)	440 (0.2)	1.13 (0.84 to 1.52)	0.99 (0.73 to 1.34)
90 ≤ d <180	12 (0.06)	56 (0.03)	2.16 (1.16 to 4.00)	1.52 (0.81 to 2.86)
180 ≤ d	14 (0.07)	103 (0.05)	1.38 (0.79 to 2.41)	1.10 (0.62 to 1.94)
Cumulative duration (d) in days among combined users (Users of ≥ 2 antidepressants)				
<90	64 (0.3)	399 (0.2)	1.62 (1.24 to 2.10)	1.31 (0.99 to 1.73)
90 ≤ d <180	42 (0.2)	280 (0.1)	1.52 (1.10 to 2.10)	1.32 (0.94 to 1.84)
180 ≤ d	63 (0.3)	331 (0.2)	1.92 (1.47 to 2.50)	1.56 (1.18 to 2.07)

Note: CI confidence interval ; OR odds ratio;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroid disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

Figure.1 Selection of study population: gestational diabetes mellitus.



Note: T1D Type 1 Diabetes; T2D Type 2 Diabetes; GDM gestational diabetes mellitus; AD Antidepressant.

^a Pregnancies, where we could not assess if gestation was multiple or simple, due to lack of information in databases, were excluded.

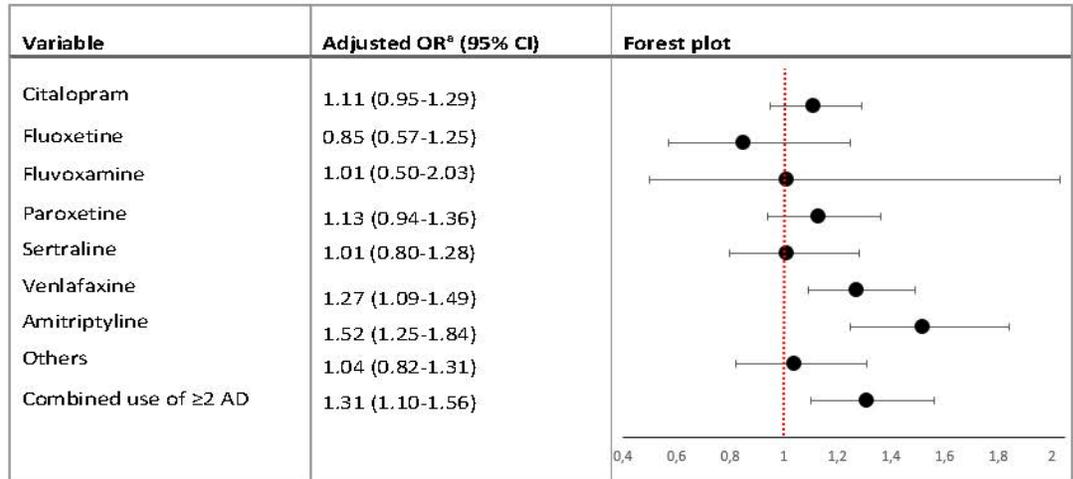
^b Pregnancies with T1D or T2D or prior GDM identified six months before pregnancy up to week 20 of gestation with ICD 9/10 diagnoses codes: [ICD9: 250.0-250.9, 648.0, 648.8, 790.2, 775.1 or ICD10:E10-E14, O24, R73.0] or a filled prescription for an antidiabetic drug [Insulin or oral hypoglycemic agents : acarbose, gliclazide, glyburide, metformin, pioglitazone, rosiglitazone, sitagliptine, Tolbutamide].

^c Pregnancies with cystic fibrosis identified six months before pregnancy up to week 20 of gestation with ICD 9/10 diagnoses codes: [ICD9: 277.0 or ICD10:E84].

^d Pregnancies with a diagnosis of obesity (overweight and obesity combined) identified six months before pregnancy up to week 20 of gestation with ICD 9/10 diagnoses codes: [ICD9: 278.0 or ICD10:E66].

^e AD exposure during pregnancy defined by filled prescriptions for Antidepressants between first day of gestation and index date.

Figure.2 Types of antidepressant use and risk of gestational diabetes



Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician –based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

Annexe: Antidepressants use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study

Online Supplementary Material

Table S1. Operational definitions for Gestational Diabetes Mellitus

TableS2. Antidepressants classes

Table S3. Operational definitions and ICD9-10 codes used for covariates and exclusion criteria

Table S4. Antidepressants classes and risk of Gestational Diabetes Mellitus

Table S5. Antidepressant cumulative duration and risk of Gestational Diabetes Mellitus

Table S6. Single drugs and risk of Gestational Diabetes Mellitus

Table S7. Sensitivity analysis in a cohort of depressed/anxious women

Table S8. Sensitivity analysis on the diagnosis window (only Diagnoses between week 24 and week 28)

Table S9. Sensitivity analysis when looking at exposure until 15 days before index date

Table S10. Sensitivity analysis when including women with prior gestational diabetes in the cohort

Table S11. Sensitivity analysis when using Generalized Estimate Equation models

Table S12. Sensitivity analysis restricted to women with obesity/overweight

Table S13. Sensitivity analysis including women with obesity/overweight

Table S1. Operational definitions for Gestational Diabetes Mellitus

	ICD-9 codes	ICD-10 codes
GDM identification	250.0-250.9, 648.0, 648.8, 790.2, 775.1	E10-E14, O24
Antidiabetic medication (allowed in pregnancy) generic codes		
Medication class	generic name	generic codes
Insulins	insuline isophane, insuline zinc, insulines zinc et isophane, insuline ultralente, insuline lispro, insuline aspart, insuline glargine, insuline détémir	44 164, 44 489, 45 531, 45 483, 47 206, 47 424, 47 536, 47 586
Oral hypoglycemic agents	glyburide, metformine, acarbose	4264, 5824, 47151

Notes : GDM: Gestational Diabetes Mellitus
 ICD-9: International Classification of Diseases, Ninth Revision
 ICD-10: International Classification of Diseases, tenth Revision

Table S2. Antidepressants classes

Medication class	generic name	generic name codes
SSRI	Citalopram Escitalopram Fluoxetine Fluvoxamine Paroxetine Sertraline	47317,46543 47553 45504 45633 47061, 46164 45630
SNRI	Venlafaxine Duloxetine	47118, 46244 47714
TCA	Amitriptyline Clomipramine Desipramine Doxepine Imipramine Nortriptyline Trimipramine	429 14781 2522 3198 4784 6578, 46835 9906
Others	Bupropion Buspirone Moclobémide Mirtazapine Trazodone Nefazodone Moclobémide L-tryptophane	47285, 46435 45609 47005 47408, 46744 43137 47093 47005, 46427 42058

Notes: SSRI Selective Serotonin Recapture Inhibitors, SNRI Selective Norepinephrine Recapture Inhibitors, TCA Tricyclic Antidepressant, Others other antidepressants.

Table S3. Operational definitions and ICD9-10 codes used for covariates and exclusion criteria

Notes: GDM: Gestational Diabetes Mellitus

Variables	Definition use
Age (year)	3 classes: <18 yo, 18≤age≤34, >34 yo
Area of Residence	Rural or urban
Social welfare status	Social welfare recipient or RAMQ adherent
hypertension (Diagnoses codes and prescription filled for antihypertensive medication)	ICD9-10 codes ('4010'—'4059') ('6421'—'6429') ('7962') ('I101', 'I100', 'I151', 'I158', 'I152', 'I159', 'I150') ('O10', 'O11', 'O16')
Asthma (Diagnoses codes and prescription filled for asthma medication)	ICD9-10 codes ('4930', '4931', '4933', '4934', '4935', '4936', '4937', '4938', '4939', 'J450', 'J458', 'J451', 'J459')
Cardiovascular diseases (Diagnoses codes)	ICD9-10 codes ('4100'—'4179') ('4200'—'4389') ('4400'—'4499') ('4510'—'4599') ('7943', '6486') ('I20'—'I28') ('I30'—'I52') ('I60'—'I89') ('I95'—'I99') ('R943', 'O994')
Thyroid related diseases (Diagnoses codes and prescription filled for thyroid diseases medication)	ICD9-10 codes ('2440'—'2449') ('2429') ('E01', 'E02', 'E03', 'E05')
Polycystic ovarian syndrom	ICD9-10 codes '2564', 'E282'
Cystic fibrosis	ICD9-10 codes 277.0, E84
Type 2 and type 1 diabetes (Diagnoses codes and prescription filled for Diabetes medication)	ICD9-10 codes 250.0-250.9, 648.0, 648.8, 790.2, 775.1, E10-E14, O24, R73.0
Obesity	ICD9-10 codes ('2780'), ('E66')
Depression/Anxiety	ICD9-10 codes ("296", "309", '311', 'F30', 'F31', 'F32', 'F33', 'F34', 'F38', 'F39', 'F40', 'F41', 'F43'), ('3000', '3004')
Comedication	All medication excluding antidepressants, medication for Asthma, hypertension and thyroid diseases and diabetes
Visit to General practitioner	Yes or no
Visit to Psychiatrists	Yes or No
Emergency visit/hospitalisations	Yes or No

ICD-9: International Classification of Diseases, Ninth Revision

ICD-10: International Classification of Diseases, tenth Revision

Table S4. Antidepressants classes and risk of Gestational Diabetes Mellitus

Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant; SSRI Selective Serotonin Recapture Inhibitors, SNRI Selective Norepinephrine Recapture Inhibitors, TCA Tricyclic Antidepressant,

Variable	No (%) cases (n=20905)	No (%) Controls (n=209048) ^b	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR ^a (95 % CI)
AD classes				
No AD use	19753 (94.5)	200461 (95.9)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
SSRI	535 (2.6)	4486 (2.1)	1.21 (1.11 to 1.32)	1.07 (0.96 to 1.20)
SNRI	230 (1.1)	1664 (0.8)	1.40 (1.22 to 1.61)	1.27 (1.08 to 1.48)
Tricyclics	143 (0.7)	828 (0.4)	1.74 (1.46 to 2.08)	1.47 (1.22 to 1.77)
Others	75 (0.3)	599 (0.3)	1.27 (1.00 to 1.61)	1.06 (0.83 to 1.36)
Combined use of ≥2 classes	169 (0.8)	1010 (0.5)	1.69 (1.44 to 1.99)	1.38 (1.15 to 1.67)

Others other antidepressants

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit]. ^b Women exposed to monoamine oxidase inhibitors (MAOI) were removed due to small sample size (n=2)

Table S5. Antidepressant cumulative duration and risk of Gestational Diabetes Mellitus

	No (%) Cases (N=20905)	No (%) Controls (N=209050)	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR ^a (95 % CI)
No exposure	19753 (94.5)	200461 (95.9)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
duration <90 days	541 (2.6)	4271 (2.0)	1.28 (1.17 to 1.40)	1.15 (1.03 to 1.28)
90 days ≤ duration <180 days	187 (0.9)	1429 (0.7)	1.33 (1.14 to 1.55)	1.17 (1.00 to 1.39)
180 days ≤ duration	424 (2.0)	2889 (1.4)	1.49 (1.34 to 1.65)	1.29 (1.13 to 1.48)

Note: CI confidence interval; OR odds ratio;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

Table S6. Single drugs and risk of Gestational Diabetes Mellitus

Variable	No (%) cases (n=20905)	No (%) controls (n=209050)	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR ^a (95 % CI)
ADs				
No use	19 753 (94.5)	200 461 (95.9)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Citalopram	242 (1.2)	2001 (0.9)	1.23 (1.08 to 1.41)	1.11 (0.95 to 1.29)
Fluoxetine	29 (0.1)	293 (0.1)	1.01 (0.69 to 1.47)	0.85 (0.57 to 1.25)
Fluvoxamine	9 (0.1)	69 (0.1)	1.32 (0.66 to 2.63)	1.01 (0.50 to 2.03)
Paroxetine	154 (0.7)	1208 (0.6)	1.29 (1.09 to 1.52)	1.13 (0.94 to 1.36)
Sertraline	83 (0.4)	740 (0.3)	1.14 (0.91 to 1.43)	1.01 (0.80 to 1.28)
Venlafaxine	230 (1.1)	1655 (0.8)	1.41 (1.23 to 1.62)	1.27 (1.09 to 1.49)
Amitriptyline	133 (0.6)	753 (0.4)	1.78 (1.48 to 2.14)	1.52 (1.25 to 1.84)
Others	85 (0.4)	683 (0.3)	1.26 (1.01 to 1.58)	1.04 (0.82 to 1.31)
Combined use of ≥2 AD	187 (0.9)	1187 (0.6)	1.59 (1.37 to 1.86)	1.31 (1.10 to 1.56)

Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

Table S7. Sensitivity analysis in a cohort of depressed/anxious women

Variable	No (%) Cases (n=2231)	No (%) Controls (n=19164)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR^a (95%CI)
AD exposure	1002 (44.9)	7333 (38.3)	1.18 (1.03 to 1.35)	1.15 (1.00 to 1.33)

Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists; health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

**Table S8. Sensitivity analysis on the diagnosis window
(Diagnoses between weeks 24 and 28)**

Variable	No (%) Cases (n=4791)	No (%) Controls (n=47910)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR^a (95%CI)
AD exposure	269 (5.6)	2029 (4.2)	1.34 (1.18 to 1.53)	1.22 (1.01 to 1.48)

Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

Table S9. Sensitivity analysis when looking at exposure until 15 days before index date

Variables	No (%) Cases (n=20905)	No (%) Controls (n=209050)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
AD exposure	1139 (5.5)	8508 (4.1)	1.36 (1.27 to 1.45)	1.18 (1.08 to 1.30)

Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

Table S10. Sensitivity analysis when including women with prior gestational diabetes in the cohort

Variables	No (%) Cases (n=21706)	No (%) Controls (n=217060)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
AD exposure	1202 (5.5)	9365 (4.3)	1.30 (1.22 to 1.38)	1.11 (1.01 to 1.20)

Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

Table S11. Sensitivity analysis when using Generalized Estimate Equation models

Variables	No (%) Cases (n=20905)	No (%) Controls (n=209050)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
AD exposure	1139 (5.5)	8508 (4.1)	1.36 (1.27 to 1.45)	1.19 (1.09 to 1.31)

Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

Table S12. Sensitivity analysis restricted to women with obesity/overweight

Variables	No (%) Cases (n=250)	No (%) Controls (n=2500)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR^a (95%CI)
AD exposure	32 (12.8)	231 (9.2)	1.44 (1.00 to 2.14)	1.58 (0.84 to 2.98)

Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

Table S13. Sensitivity analysis including women with obesity/overweight

Variables	No (%) Cases (n=21985)	No (%) Controls (n=219850)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR^a (95%CI)
AD exposure	1236 (5.6)	9592 (4.4)	1.30 (1.23 to 1.39)	1.09 (1.00 to 1.18)

Note: CI confidence interval; OR odds ratio; AD Antidepressant;

^aAdjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy); (b) During 6 months before gestation (physician—based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [hypertension, asthma and thyroid disorders]; physician-based diagnoses of maternal diseases [depression, cardiovascular diseases and polycystic ovarian syndrome]; medication use others than antidepressants and drugs use for hypertension, asthma and thyroids disorders and visits to psychiatrists); history of antidepressants use and health services utilization [visits to physicians and hospitalisations or emergency department visit].

5.3. Patterns of antidepressants use during pregnancy and the risk of postpartum depression

Cet article a été soumis dans le journal Jama Psychiatry.

Cet article est inclus dans la thèse avec l'autorisation des co-auteurs.

Contribution

- Conception de l'étude (50%), rédaction du protocole (60%), interprétation des résultats (70%) et écriture du manuscrit (100%) sous la direction du Dr Bérard
- Extraction et analyses des données (70%) sous la direction du Dr Bérard et Madame Odile Sheehy.

Patterns of antidepressants use during pregnancy and the risk of postpartum depression

Maëlle Dandjinou^{1,2}, Odile Sheehy², Anick Bérard^{1,2}

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

² Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

Corresponding author:

Dr. Anick Bérard FISPE

3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1C5

Phone: (514) 345-4931 ext.4363

Fax number: (514) 345-4801

Email: anick.berard@umontreal.ca

Word count: Abstract 263. Text 2765. References 37. Table 3. Figures 2. Supplementary file Tables 4.

Abstract

Background

The majority of depressed pregnant women have mild to moderate depression and are treated with antidepressants (ADs). However, there is no current consensus on the effectiveness of ADs use in this sub-population.

Aims

To investigate whether ADs use during pregnancy was associated with the risk of postpartum depression (PPD) within women with pre-pregnancy depression.

Method

Using data from the Quebec Pregnancy Cohort (1998–2015), a cohort including pregnancies of women depressed in the 12 months prior pregnancy and ending with a delivery was defined. Exposure was classified in five groups (not exposed (reference); exposed throughout pregnancy; first trimester exposure only; second/third trimester exposure only; and intermittent) and PPD was defined using hospital diagnoses. Propensity-score fine—stratification and weighting were used to account for confounding and adjusted hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CI) were estimated.

RESULTS: After propensity score adjustment for measured confounding variables, compared to unexposed depressed pregnant women, the hazard ratio was 1.69 (95 % CI : 1,01-2,84) for women exposed to ADs throughout pregnancy, 1.35 (95 % CI : 0,81-2,25) for exposure in the first trimester only, 2.56 (95 % CI : 1,33-4,90) for exposure in the second/third trimester and 2.41 (95 % CI : 1,59-3,66) for pregnancies with intermittent

exposure For subclass analyses, no association was observed for the SSRI in all the exposure groups.

CONCLUSION: AD use in mildly to moderately depressed pregnant women was not associated with lower risk of PPD compared to non-use. Women exposed in the second/third trimester and Intermittent exposures, however, were at higher risk of PPD, suggesting potential residual confounding by severity of depression in these sub-groups.

Declaration of interest

None.

INTRODUCTION

Postpartum depression (PPD) is a prevalent condition subsequent to childbirth, which affects globally 15%-20% of new mothers. ⁽¹⁾ A recent review found a range of 7.1% to 19.2% for depression diagnosed within the three months after delivery. ⁽²⁾ In Canada, a study by Lanes, reported a national prevalence of PPD symptoms around 9%. ⁽³⁾ Clinical symptoms associated with the disease are commonly mood swings, sadness, irritability, impaired concentration, feeling of guilt about the baby care, feeling overwhelmed and recurrent thoughts of death. PPD have devastating consequences on the mother, the newborn and the close family. ⁽⁴⁾ Studies have shown adverse effects on the child such as risk for poor cognitive functioning, emotional and impaired language development; these disabilities persist through adolescence. ⁽⁵⁾ Moreover, PPD such as maternal untreated depression during pregnancy can lead to maternal suicide or infanticide, especially in economic stress context. ⁽⁶⁾ Therefore, the extent of the PPD on the mother and child's health calls for early diagnosis and treatment.

However, the disease remains underdiagnosed and its management is still unclear. ⁽⁷⁾ The first year postpartum is the greatest risk period for the women and antenatal depression or a history of depression are major risk factors. ⁽⁸⁾ Psychotherapy is indicated as first line-treatment for mild to moderate depression during pregnancy and antidepressants (ADs) should be used in second or third line treatment, even though their effectiveness is controversial. ⁽⁹⁻¹¹⁾ Women of reproductive age are more affected by depression ⁽¹²⁾ and therefore mostly are treated with ADs while becoming pregnant. There is a growing number of studies demonstrating that both maternal untreated depression and antidepressant medications are linked to miscarriages ⁽¹³⁾, cardiac anomalies ^(14, 15),

prematurity ⁽¹⁶⁾, low birth weight ⁽¹⁷⁾, pregnancy induced hypertension ⁽¹⁸⁾ and lately autism spectrum disorders. ⁽¹⁹⁾ In addition, maternal untreated depression is also associated with an increased risk of preeclampsia, PPD and suicide for the mother.

Since randomized control trials cannot be conducted during pregnancy due to ethical reasons, mothers and healthcare givers face the challenge of treating or not treating depression during gestation. The use of antidepressant during pregnancy for prevention of postnatal depression has been proposed in the literature however available evidence remained inconclusive owing to conflicting results and methodological flaws observed in those studies ^(20–22)

Given the ongoing controversy relative to ADs continuation during pregnancy and the potential detrimental effects for both the mother and fetuses, our study aims to characterize the risk of PPD after treatment with antidepressant during pregnancy in a large population—based study.

METHODS

Data sources

A cohort study was performed using data from the Quebec Pregnancy Cohort (QPC). The QPC is an ongoing population-based cohort with prospective data collection on all pregnancies that occurred from January 1998 through December 2015 in the province of Quebec. Data on the mothers and children after the end of pregnancy are collected. Individual-level information is obtained from province-wide databases and linked using unique personal identifiers. The QPC was first constructed by identifying all pregnancies in the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) and the Quebec hospitalization

archives (MedEcho) databases; subsequently, first day of the last menstrual period (first day of gestation) was defined using data on gestational age, which was validated against patients' charts. Prospective follow-up was available from 1 year before the first day of gestation, during pregnancy, and until December 2015. The data sources for this study included the medical service database (RAMQ: diagnoses, medical procedures, socioeconomic status of women and prescribers), Quebec's public prescription drug insurance database (drug name, start date, dosage, duration), the hospitalization archive database (MedEcho: diagnoses and procedures), and the Quebec statistics database (Institut de la statistique du Quebec : patient sociodemographic, birthweight). The data sources used and the QPC are described elsewhere by Bérard and Sheehy. ⁽²³⁾ This research project was approved by the Sainte-Justine's Hospital Ethics Committee, and the linkage between administrative databases was authorized by the Commission d'Accès à l'information du Quebec.

Study cohort

We selected pregnancies with continuous prescription drug insurance coverage of at least 12 months before the first day of gestation and during pregnancy, which had (1) a diagnosis of depression and/or anxiety or were exposed to ADs in the 12 months prior pregnancy and (2) ended with a liveborn singleton. We restricted our cohort to a sample of depressed/anxious women diagnosed or treated in the year before their pregnancy, in order to adjust for confounding by indication. ⁽²⁴⁾

Exposure

Within this predefined cohort of depressed/anxious pregnancies, we further classified the pregnancies into five mutually exclusive groups according to patterns of ADs use based upon medication dispensing data. Women who used ADs during their entire pregnancy were defined as Continuous users. Women who had ADs dispensation only during the first trimester were defined as First trimester users. Women who began and stopped ADs during the second or third trimester were defined as Second/third trimester users. Women with a discontinuous exposure because between their two exposure periods (with the first exposure period taking into account the number of days covered by the initial prescription +a grace period (50% of the days covered by the initial prescription), they have stopped the ADs for more than 7 days, were defined as Intermittent users. For example, with an initial prescription of 30 days, women discontinuing the antidepressants for 22 days (grace period, 15 days + at least 7 days) and more were considered as intermittent users otherwise they are classified as continuous users. The reference group (non-users) consisted of women who did not use any AD during pregnancy. Codes of all ADs considered are presented in **table S1**.

Outcomes

Hospitalized diagnoses of PPD were assessed from delivery until 12 months post-partum. PPD diagnoses were identified in Med Echo database. The diagnoses were defined according to *International Classification of Diseases, ninth Revision codes and International Statistical Classification of Diseases, tenth Revision codes*. Consistently with previous studies ^(25, 26), we use a specific definition of PPD, which refers to “mental disorders complicating pregnancy childbirth or the puerperium” and, the following codes

were used ICD-9-CM code: 648.4 or ICD-10-CM codes: O99.3, F530-F539. PPD definition has not been validated however we used hospitalized diagnoses to increase the specificity.

Follow up period started from the delivery date and ended at either date of event (PPD diagnosis date), death (censoring) or end of the follow-up period (one year after delivery date; censoring), or end of available data (December 31,2015; censoring).

Covariates

Potential confounders for this study were collected in four groups. The (1) sociodemographic variables including maternal age, receipt of social assistance, and area of residence (urban/rural). The (2) maternal comorbidities during the 12 months prior pregnancy including hypertension (chronic and pregnancy induced), diabetes (mellitus and gestational), asthma, epilepsy and thyroid disorders, identified from either diagnoses or filled prescriptions. The (3) health care utilization services during the year prior pregnancy including visits to a psychiatrist, hospitalizations or emergency department visits were used to adjust for potential confounding due to depression severity. The (4) number of medications used others than ADs, antidiabetic drugs, antihypertensive drugs, antiasthmatic drugs, antiepileptic drugs and thyroid drugs in the year prior pregnancy. History of maternal depression, anxiety and other mental conditions were taken into account per design; we also adjust for alcohol use disorders, drug use disorders and benzodiazepines use.

Statistical analysis

For the propensity score analyses, four sub-cohorts were built according to the four exposure contrasts. Descriptive statistics were used to display the study population characteristics in each sub-cohort. Propensity score methods were used to take into account confounding. A logistic regression model was used to estimate the exposure propensity score (i.e. probability of being exposed to ADs) for each pregnancy for each sub-cohort. We regressed the status of being exposed to ADs (yes/no) on all the potential confounders mentioned above. The calculated PS was then used in the fine- stratification-based weighting method. (27) For each sub-cohort, observations from the non-overlapping regions of the propensity score distributions were trimmed and 50 equally sized propensity score strata were created based on the distribution among the AD exposed women. Unexposed women from the reference group were assigned to these strata based on their propensity score. The observations from the reference group were weighted using the ratio exposed/unexposed in their strata.

Standardized differences between exposure groups in each sub-cohort were calculated to evaluate balance after PS-weighting. When the difference is <10, the characteristics are considered balanced. A post adjustment c-statistic close to 0.5 indicates also balance between the exposure groups characteristics. (28)

We plotted Kaplan-Meier survival curves comparing time to PPD between the four groups of exposure and the reference group (**figure.2**). To investigate the association between ADs exposure during pregnancy and PPD, crude and adjusted hazard ratios (HRs) with 95% CIs were calculated using Weighted Cox-proportional hazards regression. No adjustments were made for multiple comparisons.

Subgroup analyses

To further evaluate the AD class effect, in each sub-cohort, we specified five subgroups: (1) unexposed; (2) Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI-exposed; Selective noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI exposed; Tricyclic antidepressants, TCA exposed; others—exposed.

All analyses were performed with SAS, version 9.4, software (SAS Institute Inc.).

RESULTS

Descriptive analyses

At all, 30,872 pregnancies were eligible. Among them, 8,085 women (26.2%) used an AD at least during one period or throughout the pregnancy (**figure 1**), 2,083 (6.7%) women were continuously exposed during the pregnancy, 2,776 (9.0%) were exposed only during the first trimester, 706 (2.3%) were exposed using during the second/third trimester and 2,520 (8.2%) have an intermittent exposure to ADs during their pregnancy. A majority of women using ADs stopped during the first trimester. For women with intermittent exposure, the median length of stop between the two exposure periods was 28 days.

We identified 178 women with a diagnosis of PPD within twelve months post-delivery. In each sub-cohort, differences in baseline characteristics were observed between exposed and unexposed groups. **Table 1** presents the sociodemographic characteristics, maternal comorbidities, health care utilization and medications use in the year prior to pregnancy for the continuous exposure group and the reference group. Baseline characteristics for the others sub-cohorts are presented in **Table S2-S4**. Women within the four groups of exposure to ADs during pregnancy are older compared to women unexposed (reference).

Women exposed to ADs were also more likely to be welfare recipient, to have a visit to the psychiatrist in the year prior to the pregnancy and to use healthcare services. Women exposed compared to the unexposed are more likely to be prescribed benzodiazepines.

After propensity score-weighting, in all the sub-cohorts, the c-statistic was around 0.50 suggesting that women characteristics are well balanced. Moreover, in each sub-cohort, standardized differences for all women characteristics were <10. (**Table 1 and Table S2-S4**). **Figure S1** displays the propensity score distribution for the exposed and unexposed groups for each sub-cohort and this before and after the weighting.

In **table 2**, we provide crude incidence rates for all the exposure groups. For all the exposed groups, the rates are higher compare to the reference group. **Figure 2** presents the Kaplan Meier plots.

Crude and covariate adjusted estimates for the association between ADs use during pregnancy and PPD are presented in **table 3**. After adjustment for potential confounders, the HR estimates (95 % CI) compare exposed and unexposed groups was 1.69 (1.01-2.84) for continuous users, 1.35 (0.81-2.25) for first trimester users, 2.56 (1.33-4.90) for second/third trimester users and 2.41 (1.59-3.66) for the intermittent users. We found no statistically significant association for SSRI exposure in all the sub-cohorts.

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first observational study to investigate the effectiveness of ADs use during pregnancy to prevent the risk of PPD after delivery. In a

cohort of depressed women, we found that women continuously exposed to ADs throughout pregnancy were not less at risk of PPD compared to unexposed women during pregnancy. Women only exposed in the first trimester were not at higher risk compared to the unexposed one. Most of the women stopping ADs during the first trimester are exposed for a short period, probably due to the teratogenic risk they stopped using the medication when they realized they are pregnant. Women exposed to ADs during the second/third trimester or with intermittent exposure had a higher risk of PPD compared to the unexposed group; these results might be explained partly by an uncontrolled depression and highlights the fact that these women really need their ADs and therefore must have a more severe depression, uncontrolled by ADs.

Other studies have tried to answer the crucial question of treating or not treating depressed women with medication during gestation, but results are inconsistent. Our findings are in line with Yonkers et al and Pope et al, who found no clear difference in risk of depression relapse between women who took ADs and women who did not. Conversely, Cohen et al reported a 5-fold increased risk of another episode as compared with women who continued ADs. ⁽²⁹⁾ However, Cohen study have used a highly selected population which could partly explain the results and have methodological issues; recall bias and under reported use of medication are possible. Lupatelli et al also found that women medicated at any time during pregnancy (adjusted $\beta=-0.34$, 95% confidence interval [CI] =-0.66, -0.02) had a significant postnatal symptom severity reduction compared with the non-medicated women, but the study was based on self-reported symptoms which could bias the results.

Another published study, using data claims look at association between antidepressant continuation or discontinuation during the first trimester and depression hospitalizations and deliberate self-harm during pregnancy. They found that women who continued, were more likely to have a depression inpatient stay (OR = 2.2, 95% CI: 2.0–2.4) and deliberate self-harm code (OR = 1.4, 95% CI: 0.7–2.7) than the women who stopped the treatment.

⁽²⁰⁾ It is well known that ADs are strongly related to suicide ^(30–32); moreover, pregnancy is a difficult period and shares many symptoms with depression such as fatigue, sleep disturbance, weight gain which could lead to more hospitalizations for women with severe depression and explained the findings. ^(33, 34)

Strengths

The strengths of our study include the use of a well-established cohort allowing therefore a large sample size for our cohort study, and accurate information on filled medications without reliance on maternal recall. Using a cohort of depressed pregnant women enables to control by design for indication bias due to maternal depression and anxiety and lifestyle habits. We further adjust for confounding by using propensity score methods. Our study is the first, to look at all the different possible patterns of use of ADs with exact timing of ADs exposure during pregnancy giving then informative data to clinicians dealing with depressed pregnant women. As a previous study ⁽²⁵⁾, we used a narrow and specific definition for postpartum depression and only diagnoses made at hospital to avoid misclassification.

Limitations

Our findings should be interpreted in the context of some limitations. Exposure data are based on prescription fillings, which might not necessarily reflect actual intake. However, databases appear to be reliable to evaluate actual medication intake in large populations. ^(35, 36) In addition, since we are using administrative databases, information on potential confounding variables such as smoking, and alcohol intake was not available. However, we adjusted per design for the missing variables as we used a cohort of depressed women who are similar within the comparison groups in term of lifestyles, reducing therefore the occurrence of such bias. Although diagnoses of PPD have not been validated, we used diagnoses made at hospital, which increase the accuracy of the diagnosis. Though, we used hospitalised based diagnosis for identifying PPD, we are aware that we did not capture only mild to moderate case of PPD. We could not assess if women in the cohort were using psychotherapy as a treatment option with or without ADs use. However, in case they were using such therapy, it will not be differential between the exposed women and the unexposed. Finally, even though most of the women in the cohort are from lower socioeconomic status and covered by RAMQ drug plan, we are confident that although generalisability could be influence, internal validity is not affected. ⁽³⁷⁾

CONCLUSION

It is well known that pregnancy is a complex period involving hormonal and physical changes and that treating depression during pregnancy is a challenge for healthcare providers. Our findings suggested that women continuously or partially treated with ADs during gestation are not less at risk of PPD in the year post-delivery compared to women not treated. Our study highlights also the fact that women with uncontrolled depression

by ADs during pregnancy should be closely followed during pregnancy and the postpartum periods because they might be more at risk of postpartum depression. Studies assessing alternatives to ADs for prevention of PPD are urgently needed.

Declarations of Interest

All authors have completed the ICMJE Conflicts of Interest form at http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: AB is a consultant for plaintiffs in litigations involving antidepressants and birth defects. All other authors report no support from any organization for the submitted work.

Funding

This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) and the Réseau Québécois de Recherche sur les Médicaments (RQRM). MD is the recipient of the RQRM-AbbVie PhD bursary. The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and the decision to submit the manuscript for publication.

Author contributions:

Maëlle Dandjinou (MD), Odile Sheehy (OS), Anick Bérard (AB)

All authors were responsible for the study concept and design. AB obtained funding. AB acquired data and MD and OS analyzed and interpreted data. MD drafted the manuscript and all authors critically revised for important intellectual content. AB is the guarantor of this work and as such, had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis

References

1. O'Hara M, Swain A. Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *International Review of Psychiatry*. 1996; 8:37 - 54.
2. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics and gynecology*. 2005; 106 (5 Pt 1):1071-83.
3. Lanes A, Kuk J, Tamim H. Prevalence and characteristics of Postpartum Depression symptomatology among Canadian women: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2011; 11(1):302.
4. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 630. Screening for perinatal depression. *Obstetrics and gynecology*. 2015; 125 (5):1268-71.
5. Feldman R, Granat A, Pariente C, Kanety H, Kuint J, Gilboa-Schechtman E. Maternal depression and anxiety across the postpartum year and infant social engagement, fear regulation, and stress reactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009; 48(9):919-27.
6. Barr JA, Beck CT. Infanticide secrets: qualitative study on postpartum depression. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2008 ; 54 (12) : 1716-7.e5.
7. Chaudron LH. Complex challenges in treating depression during pregnancy. *The American journal of psychiatry*. 2013; 170 (1):12–20.
8. Chaudron LH, Klein MH, Remington P, Palta M, Allen C, Essex MJ. Predictors, prodromes and incidence of postpartum depression. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2001; 22(2):103-12.
9. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196 (6):544.e1-5.
10. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198 (2):194.e1-5.
11. Bschor T, Kilarski LL. Are Antidepressants Effective? A debate on their efficacy for the treatment of major depression in adults. *Expert review of neurotherapeutics*. 2016:1-8.
12. Burke KC, Burke JD, Jr., Rae DS, Regier DA. Comparing age at onset of major depression and other psychiatric disorders by birth cohorts in five US community populations. *Archives of general psychiatry*. 1991; 48(9):789-95.
13. Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sorensen MJ, Olsen J, Christensen J, et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion—a population-based study. *PloS one*. 2013; 8(8): e72095.
14. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2011 ; 123 (4) : 266-75.
15. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, AF O. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88(3):159-70

16. Aksyutina Y, Aumann T, Boretzky K, Borge MJ, Caesar C, Chatillon A, et al. Study of the ^{14}Be continuum: identification and structure of its second $2+$ state. *Phys Rev Lett*. 2013; 111 (24):242501.
17. Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158 (4):312-6
18. De Vera MA, Berard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2012 ; 74 (2) : 362-9
19. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Berard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA pediatrics*. 2016; 170 (2):117-24.
20. Swanson SA, Hernandez-Diaz S, Palmsten K, Mogun H, Olfson M, Huybrechts KF. Methodological considerations in assessing the effectiveness of antidepressant medication continuation during pregnancy using administrative data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2015; 24(9):934-42.
21. Lupattelli A, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Moretti ME, Drozd M, Panchaud A, et al. Self-reported perinatal depressive symptoms and postnatal symptom severity after treatment with antidepressants in pregnancy: a cross-sectional study across 12 European countries using the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Clinical Epidemiology*. 2018; 10:655-69.
22. Pope CJ, Sharma V, Sommerdyk C, Mazmanian D. Antidepressants and recurrence of depression in the postpartum period. *Archives of women's mental health*. 2018; 21(6):821-8.
23. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort—prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PloS one*. 2014; 9(4): e93870.
24. Psaty BM, Siscovick DS. Minimizing bias due to confounding by indication in comparative effectiveness research: The importance of restriction. *JAMA*. 2010; 304 (8):897-8.
25. Savitz DA, Stein CR, Ye F, Kellerman L, Silverman M. The epidemiology of hospitalized postpartum depression in New York State, 1995–2004. *Annals of epidemiology*. 2011; 21(6):399–406.
26. Franca UL, McManus ML. Frequency, trends, and antecedents of severe maternal depression after three million U.S. births. *PloS one*. 2018; 13(2): e0192854.
27. Desai RJ, Rothman KJ, Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. A Propensity-score-based Fine Stratification Approach for Confounding Adjustment When Exposure Is Infrequent. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2017;28(2):249-57.
28. Franklin JM, Rassen JA, Ackermann D, Bartels DB, Schneeweiss S. Metrics for covariate balance in cohort studies of causal effects. *Stat Med*. 2014; 33(10):1685-99.
29. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *Jama*. 2006; 295 (5):499–507.
30. Valuck RJ, Libby AM, Anderson HD, Allen RR, Strombom I, Marangell LB, et al. Comparison of antidepressant classes and the risk and time course of suicide attempts in adults: propensity matched, retrospective cohort study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2016; 208 (3):271-9.

31. Pozzi M, Radice S, Clementi E, Molteni M, Nobile M. Antidepressants and, suicide and self-injury: Causal or casual association? *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2016; 20(1):47–51.
32. Wise J. Antidepressants may double risk of suicide and aggression in children, study finds. *Bmj*. 2016; 352:i545.
33. Lokuge S, Frey BN, Foster JA, Soares CN, Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(11): e1563-9.
34. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biological psychiatry*. 1998; 44(9):798–811.
35. De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology*. 1999; 60(1):33-6.
36. Pisa FE, Casetta A, Clagnan E, Michelesio E, Vecchi Brumatti L, Barbone F. Medication use during pregnancy, gestational age and date of delivery: agreement between maternal self-reports and health database information in a cohort. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015; 15:310.
37. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *The Canadian journal of clinical pharmacology*. 2009; 16(2): e360-9.

	Unadjusted					Adjusted with propensity score Strata				
	Continuous exposure to ADs		Unexposed		Standardized Difference	Continuous exposure to ADs		Unexposed		Standardized Difference
	N/ Mean	%/SD	N/ Mean	%/SD		N/ Mean	%/SD	N/ Mean	%/SD	
Total	2,083	100.00	22,787	100.00		2,081	100.00	22,738	100.00	
Socio-demographic variables										
Maternal age mean (SD)	29.8	5.4	28	5.7	32.1	29.8	5.4	29.8	6	0.3
Welfare recipient (/Adherent) N (%)	1,195	57.4	15,799	69.3	-25	1,194	57.4	13,165	57.9	-1.1
Urban dweller (/Rural) N (%)	1,662	79.8	18,793	82.5	-6.9	1,662	79.9	18,124	79.7	0.4
Maternal comorbidities in the year before pregnancy N (%)										
Hypertension	431	20.7	8,711	38.2	-39.2	430	20.7	4,570	20.1	1.4
Diabetes	82	3.9	451	2	11.6	82	3.9	920	4	-0.5
Asthma	498	23.9	4,000	17.6	15.7	497	23.9	5,380	23.7	0.5
Epilepsy	177	8.5	741	3.3	22.4	176	8.5	1,907	8.4	0.2
Thyroid disorders	2,055	98.7	19,196	84.2	53.3	2,054	98.7	22,380	98.4	2.3
Health services utilisation in the year before pregnancy N (%)										
At least one visit										
Emergency dep./hospitalization	1,119	53.7	10,705	47	13.5	1,118	53.7	12,289	54	-0.6
GP visit	1,997	95.9	22,422	98.4	-15.2	526	25.3	5,680	25	0.7
Psychiatrist	527	25.3	3,394	14.9	26.2	1,996	95.9	21,748	95.6	1.3
Medication use N (%)										
Number of medications use *N (%)										
1-2vs 0	275	13.2	3,881	17	-10.7	275	13.2	3,000	13.2	0.1
≥3 vs 0	1,655	79.5	14,311	62.8	37.4	1,653	79.4	18,004	79.2	0.6

Benzodiazepines	836	40.1	4,449	19.5	46.2	835	40.1	9,059	39.8	0.6
Drug or alcohol dependence	54	2.6	400	1.8	5.7	54	2.6	588	2.6	0.1

Table.1 Cohort characteristics of pregnancies with continuous exposure to antidepressants versus no exposure

Note: N, Number; ADs, antidepressants; SD, standard deviation; * All medications excluding medication for hypertension, diabetes, asthma, epilepsy, thyroid disorders and benzodiazepines

Table.2 Crude incidence rates for postpartum depression

ADs exposure groups	Sample size	Events	Person years	Incidence rates/1000 years of follow-up
Sub-cohort 1				
Unexposed	22,787	89	21,258	4.2
Continuous	2,083	22	1951	11.3
Sub-cohort 2				
Unexposed	22,787	89	21,258	4.2
1 st trimester only	2,776	19	2,569	7.4
Sub-cohort 3				
Unexposed	22,787	89	21,258	4.2
2 nd /3 rd trimester	706	11	664	16.5
Sub-cohort 4				
Unexposed	22,787	89	21,258	4.2
Intermittent	2,520	37	2,347	15.8

Table.3 Crude and propensity score adjusted hazard ratios of postpartum depression

Cohorts	Number of events/ Total	Crude hazard ratio (95 % CI)	PS adjusted hazard ratio (95 % CI)
Sub-cohort 1, Continuous vs reference			
Continuous users	22/2081	2.69 (1.69-4.30)	1.69 (1.01-2.84)
SSRI	13/1214	2.73 (1.53-4.89)	1.46 (0.77-2.78)
SNRi	5/677	1.89 (0.77-4.66)	1.43 (0.57-3.59)
TCA	0/82	-	-
Others	4/109	9.33 (3.43-25.4)	0.99 (0.17-5.62)
Sub-cohort 2, 1st trimester only vs reference			
1st trimester only	19/2775	1.76 (1.07-2.89)	1.35 (0.81-2.25)
SSRI	13/1522	2.20 (1.23-3.94)	1.45 (0.80-2.65)
SNRi	2/583	0.89 (0.22-3.60)	0.70 (0.17-2.86)
TCA	2/329	1.56 (0,38-6,34)	1.66 (0,40-6,81)
Others	2/339	1.53 90.38-6.22)	1.03 (0.25-4.23)
Sub-cohort 3, 2^{nd/3rd} trimester vs reference			
2^{nd/3rd} trimester	11/705	3.97 (2.12-7.43)	2.56 (1.33-4.90)
SSRI	5/420	3.02 (1.23-7.44)	2.64 (0.64-10.9)
SNRi	2/137	3.72 (0.92-15.1)	2.64 90.64-10.9)
TCA	1/95	2.71 (0,38-19,4)	2.88 (0,40-20,8)
Others	3/54	14.3 (4.53-45.2)	5.97 (1.79-19.9)
Sub-cohort 4, Intermittent users vs reference			
Intermittent users	37/2518	3.77 (2.57-5.53)	2.41 (1.59-3.66)
SSRI	18/1708	2.70 (1.63-4.68)	1.69 (0.99-2.87)
SNRi	11/500	5.65 (3.02-10.6)	3.71 (1.92-7.15)
TCA	4/167	6.16 (2,26-16,8)	5.46 (1,90-15,7)
Others	4/143	7.18 (2.64-19.5)	5.87 (2.08-16.6)

Note: CI, confidence interval ; PS, propensity score; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRi, selective noradrenaline reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant; Others: all the antidepressants not classified elsewhere.

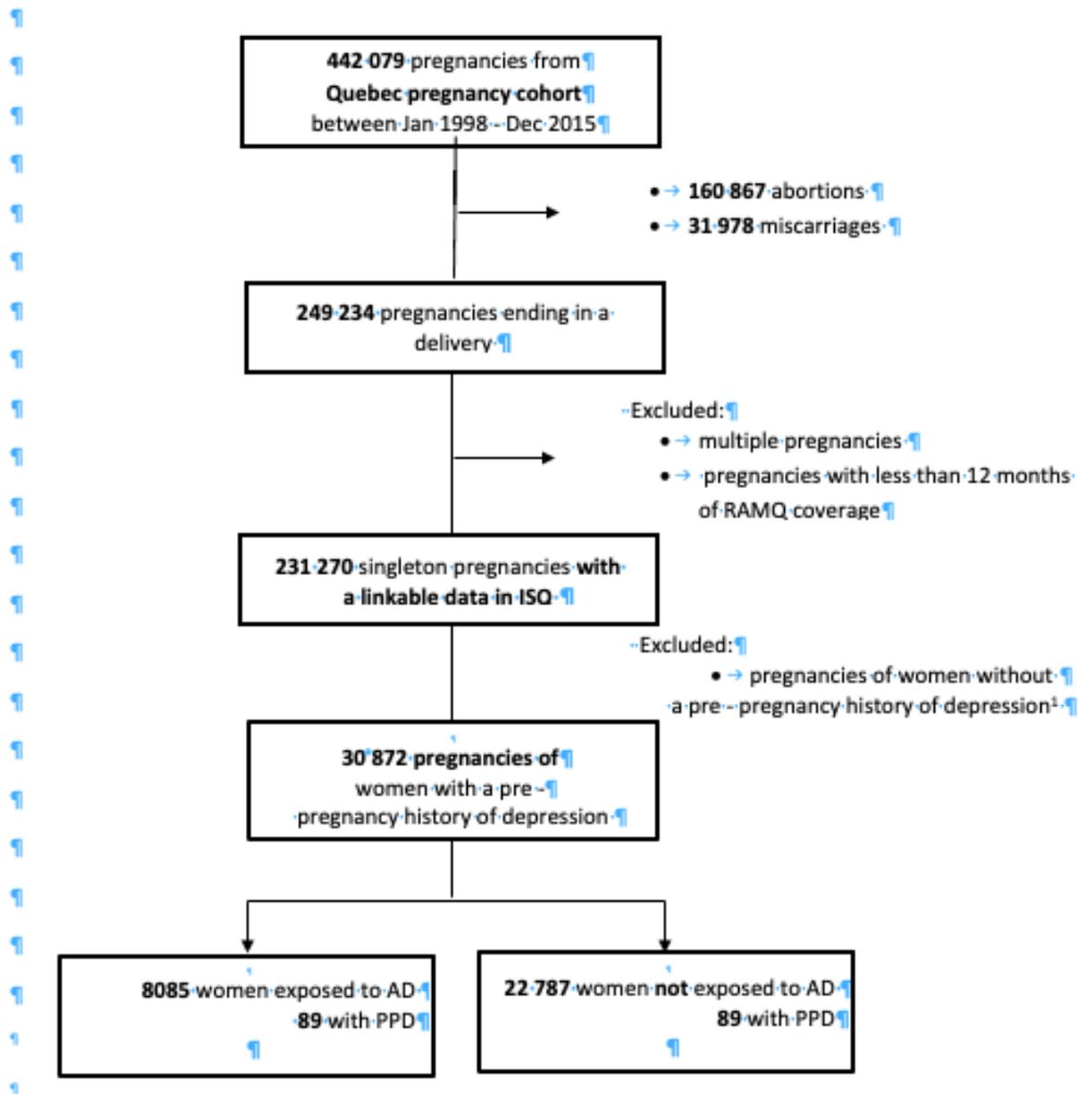
PS adjustment included socio-demographic variables, maternal comorbidities and health services utilization and medication use.

Figure legends

Figure 1. Study population.

Figure 2. Kaplan Meier curves

Figure.1 Study population

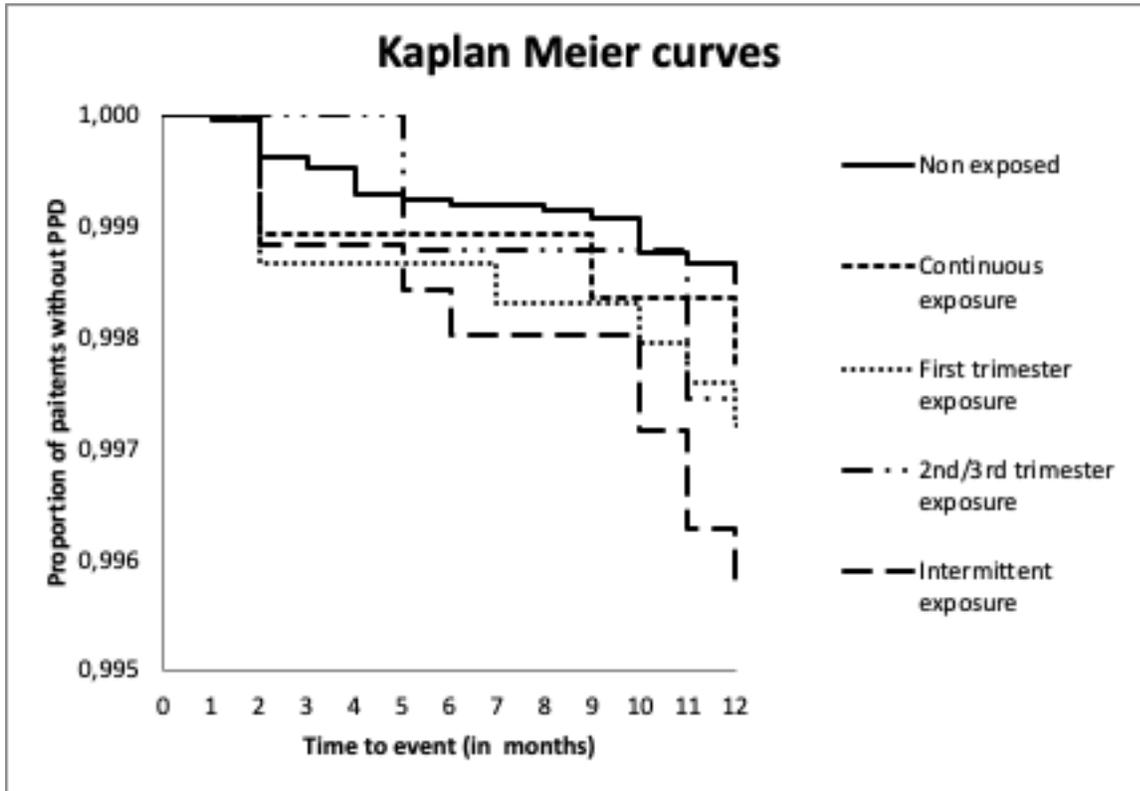


Flowchart for the study exposure to antidepressants (ADs) and risk of postpartum depression (PPD)

¹ pre-pregnancy history of depression is defined as having a diagnosis of depression, bipolar disorder or anxiety or having a prescription of antidepressants in the year before the first day of gestation

ISQ, Institut de la statistique du Québec; AD, antidepressant; PPD, postpartum depression;

Figure.2 Kaplan Meier curves



Annexe: Patterns of antidepressants use during pregnancy and the risk of postpartum dépression

Supplementary file:

Table S1. Antidepressant classes and individual antidepressants.

Table S2. Cohort characteristics of pregnancies with 1st trimester exposure to antidepressants versus no exposure

Table S3. Cohort characteristics of pregnancies with 2nd/3rd trimester exposure to antidepressants versus no exposure

Table S4. Cohort characteristics of pregnancies with intermittent exposure to antidepressants versus no exposure

Table S1. Antidepressant classes and individual antidepressants

Medication class	Generic name	Quebec generiques codes
SSRI	Citalopram	46543 – 47317
	Escitalopram	47553
	Fluoxetine	45504
	Fluvoxamine	45633
	Paroxetine	46164 – 47061
	Sertraline	45630
SNRI	Venlafaxine	46244 – 47118
	Desvenlafaxine	NA
	Milnacipran	NA
	Duloxetine	47714
MAO I	Isocarboxazid	5018
	Phenelzine	7280
	Tranylcypromine	9698
TCA	Amitriptyline	442 - 429 – 46836
	Clomipramine	14781
	Amoxapine	43696
	Desipramine	2522
	Doxepine	3198
	Imipramine	4784
	Nortriptyline	46835 - 6578
	Trimipramine	9906
	Maprotiline	37443
	Protriptyline	8294
Others	Bupropion	46435 - 47285
	Buspirone	45609
	Moclobémide	46427 - 47005
	Mirtazapine	46744 – 47408
	Trazodone	43137
	Nefazodone	46235 - 47093
	Vilazodone	NA
	Reboxetine	NA
	L-tryptophane	42058

Note: SSRI Selective Serotonin Recapture Inhibitors, SNRI Selective Norepinephrine Recapture Inhibitors, MAO-I Monoamine Oxydase Inhibitors TCA Tricyclic Antidepressant, Others other antidepressants, NA Non available in the database.

Table—S2 Cohort characteristics of pregnancies with 1st trimester exposure to antidepressants versus no exposure

	Unadjusted					Adjusted for Propensity Score Strata				
	1 st trimester exposure to ADs		Unexposed		Standardised Difference	1 st trimester exposure to ADs		Unexposed		Standardised Difference
	N/ Mean	%/SD	N/ Mean	%/SD		N/ Mean	%/SD	N/ Mean	%/SD	
Total	2,776	100.00	22,787	100.00		2,275	100.00	22,751	100.00	
Socio-demographic variables										
Maternal age mean (SD)	28.4	5.8	28	5.7	6.6	28.4	5.8	28.4	5.9	-0.1
Welfare recipient (/Adherent) N (%)	1,706	61.5	15,799	69.3	-16.6	1,706	61.5	13,996	61.5	-0.1
Urban dweller (/Rural) N (%)	2,226	80.2	18,793	82.5	-5.9	2,225	80.2	18,257	80.2	-0.2
Maternal comorbidities in the year before pregnancy N (%)										
Hypertension	1,129	40.7	8,711	38.2	5	1,129	40.7	9,233	40.6	0.2
Diabetes	85	3.1	451	2	6.9	84	3	707	3.1	-0.5
Asthma	658	23.7	4,000	17.6	15.2	657	23.7	5,355	23.5	0.3
Epilepsy	166	6	741	3.3	13	165	5.9	1,354	5.9	0
Thyroid disorders	2,729	98.3	19,196	84.2	51.5	2,728	98.3	22,317	98.1	1.6
Health services utilisation in the year before pregnancy N (%)										
At least one visit										
Emergency dep./hospitalization	1,288	46.4	10,705	47	-1.2	1,287	46.4	10,608	46.6	-0.5
GP visit	2,688	96.8	22,422	98.4	-10.3	2,687	96.8	22,077	97	-1.2
Psychiatrist	557	20.1	3,394	14.9	13.6	556	20	4,561	20	0
Medication use N (%)										
Number of medications use *N (%)										
1–2vs 0	375	13.5	3,881	17	-9.8	375	13.5	3,097	13.6	-0.3
≥3 vs 0	2,158	77.7	14,311	62.8	33.1	2,157	77.7	17,633	77.5	0.5
Benzodiazepines	967	34.8	4,449	19.5	34.9	966	34.8	7,986	35.1	-0.6
Drug or alcohol dependence	56	2	400	1.8	1.9	56	2	468	2.1	-0.3

Note: N, Number; ADs, antidepressants; SD, standard deviation; * All medications excluding medication for hypertension, diabetes, asthma, epilepsy, thyroid disorders and benzodiazepines

Table—S3 Cohort characteristics of pregnancies with 2nd/3rd trimester exposure to antidepressants versus no exposure

	Unadjusted					Adjusted for Propensity Score Strata				
	2 nd /3 rd trimester exposure to ADs		Unexposed		Standardised Difference	2 nd /3 rd trimester exposure to ADs		Unexposed		Standardised Difference
	N/ Mean	%/SD	N/ Mean	%/SD		N/ Mean	%/SD	N/ Mean	%/SD	
Total	706	100.00	22,787	100.00		705	100.00	22,677	100.00	
Socio-demographic variables										
Maternal age mean (SD)	28.5	5.9	28	5.7	7.7	28.5	5.9	28.4	5.9	1.4
Welfare recipient (/Adherent) N (%)	396	56.1	15,799	69.3	-27.6	395	56	12,744	56.2	-0.3
Urban dweller (/Rural) N (%)	597	84.6	18,793	82.5	5.6	596	84.5	19,131	84.4	0.5
Maternal comorbidities in the year before pregnancy N (%)										
Hypertension	206	29.2	8,711	38.2	-19.2	205	29.1	6354	28	2.3
Diabetes	30	4.2	451	2	13.1	30	4.3	923	4.1	0.9
Asthma	183	25.9	4,000	17.6	20.4	182	25.8	5,777	25.5	0.8
Epilepsy	62	8.8	741	3.3	23.4	62	8.8	1,961	8.6	0.5
Thyroid disorders	684	96.9	19,196	84.2	44.3	684	97	22,036	97.2	-0.9
Health services utilisation in the year before pregnancy N (%)										
At least one visit										
Emergency dep./hospitalization	386	54.7	10,705	47	15.4	386	54.8	12,433	54.8	-0.2
GP visit	683	96.7	22,422	98.4	-10.8	682	96.7	21,935	96.7	0.1
Psychiatrist	182	25.8	3,394	14.9	27.3	182	25.8	5,838	25.7	0.2
Medication use N (%)										
Number of medications use *N (%)										
1–2vs 0	93	13.2	3,881	17	-10.8	93	13.2	3,129	13.8	-1.8
≥3 vs 0	550	77.9	14,311	62.8	33.5	549	77.9	17,560	77.4	1
Benzodiazepines	280	39.7	4,449	19.5	45.2	280	39.7	8,867	39.1	1.3
Drug or alcohol dependence	15	2.1	400	1.8	2.7	15	2.1	484	2.1	0

Note: N, Number; ADs, antidepressants; SD, standard deviation; * All medications excluding medication for hypertension, diabetes, asthma, epilepsy, thyroid disorders and benzodiazepines

Table—S4 Cohort characteristics of pregnancies with intermittent exposure to antidepressants versus no exposure

	Unadjusted					Adjusted for Propensity Score Strata				
	Intermittent exposure to ADs		Unexposed		Standardised Difference	Intermittent exposure to ADs		Unexposed		Standardised Difference
	N/ Mean	%/SD	N/ Mean	%/SD		N/ Mean	%/SD	N/ Mean	%/SD	
Total	2,520	100.00	22,787	100.00		2,518	100.00	22,678	100.00	
Socio-demographic variables										
Maternal age mean (SD)	29.1	5.6	28	5.7	18.4	29.1	5.6	29.1	5.9	-0.7
Welfare recipient (/Adherent) N (%)	1481	58.8	15,799	69.3	-22.1	1,479	58.7	13,295	58.6	0.2
Urban dweller (/Rural) N (%)	2028	80.5	18,793	82.5	-5.1	2,026	80.5	18,264	80.5	-0.2
Maternal comorbidities in the year before pregnancy N (%)										
Hypertension	698	27.7	8,711	38.2	-22.5	698	27.7	6,000	26.5	2.8
Diabetes	67	4.2	451	2	4.5	67	2.7	609	2.7	-0.1
Asthma	610	24.2	4,000	17.6	16.4	609	24.2	5,474	24.1	0.1
Epilepsy	185	7.3	741	3.3	18.3	184	7.3	1,586	7	1.2
Thyroid disorders	2498	99.1	19,196	84.2	56	2,497	99.2	22,339	98.5	6.2
Health services utilisation in the year before pregnancy N (%)										
At least one visit										
Emergency dep./hospitalization	1326	52.6	10,705	47	11.3	1,326	52.7	11,999	52.9	-0.5
GP visit	2405	95.4	22,422	98.4	-17.2	2,404	95.5	21,720	95.8	-1.5
Psychiatrist	618	24.5	3,394	14.9	24.4	617	24.5	5,523	24.4	0.3
Medication use N (%)										
Number of medications use *N (%)										
1–2vs 0	340	13.5	3,881	17	-9.9	339	13.5	2,899	12.8	2
≥3 vs 0	1952	77.5	14,311	62.8	32.4	1,952	77.5	17,560	77.4	0.2
Benzodiazepines	984	39	4,449	19.5	43.9	983	39	8,824	38.9	0.3
Drug or alcohol dependence	61	2.4	400	1.8	4.7	61	2.4	566	2.5	-0.5

Note: N, Number; ADs, antidepressants; SD, standard deviation; * All medications excluding medication for hypertension, diabetes, asthma, epilepsy, thyroids disorders and benzodiazepine

Chapitre 6 — Discussion générale

6.1. Revue des résultats obtenus et contribution à l'avancement des connaissances

La littérature rapporte que 20 % des femmes en âge de procréer et 5-15 % des femmes enceintes souffrent de dépression. À l'échelle du Canada, une moyenne de 6 % est rapportée. Les conditions socio-économiques semblent avoir un impact significatif sur la prévalence de la dépression maternelle ; cette prévalence semble être plus élevée dans les pays en voie de développement et dans les couches plus vulnérables des pays développés, mais peu de données sur ces prévalences dans ces populations ciblées sont disponibles.

La dépression maternelle non traitée est un problème majeur durant la grossesse en raison des conséquences qui y sont associées. Des études ont rapporté des conséquences sur tout l'environnement de la mère mais plus spécifiquement sur sa santé et celle de l'enfant. Par exemple chez l'enfant, la dépression maternelle a été associée à une augmentation du risque de prématurité, de faible poids à la naissance, de troubles de l'humeur et du comportement. Chez la mère, la dépression maternelle peut entraîner de mauvaises habitudes de vie (tabagisme, prise de poids...) qui détériorent l'état de santé général de la mère. et peut même conduire à un risque suicidaire. Les conséquences inhérentes à une dépression maternelle non traitée amènent à vouloir diagnostiquer la mère durant la grossesse pour lui apporter le traitement adéquat.

Pour la santé de la mère et de l'enfant en période périnatale, pour le traitement de la dépression, les lignes directrices recommandent la psychothérapie en première ligne pour les dépressions légères ; en cas de dépressions modérées à sévères ou résistantes aux traitements précédents, l'utilisation des ADs est recommandée.

Au fil des années, les ADs se sont imposés comme le traitement de référence même si peu d'évidences supportent leur efficacité pour les dépressions qui ne sont pas sévères. En ce qui concerne leur innocuité durant la période périnatale, en majorité des études pour déterminer la sécurité pour l'enfant ont été entreprises. Ces études qui restent controversées et qui sont en majorité observationnelles, rapportent une association probable avec le risque de malformations congénitales cardiaques, le risque de prématurité, le faible poids à la naissance et à plus long terme des troubles du neuro-développement.

En revanche, chez la mère qui occupe une place primordiale pour l'enfant et qui doit fournir les soins primaires, les risques associés aux ADs ont été peu étudiés. À ce jour, seule une association possible avec le risque d'hypertension gestationnel et de pré-éclampsie a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature. Les trois études de cette thèse viennent en complément de ces travaux, afin d'élargir et renforcer les connaissances sur l'innocuité des ADs sur la santé maternelle durant la période périnatale.

La première étude s'est intéressée à la prévalence de l'utilisation des ADs durant la grossesse et la prévalence de la dépression maternelle de 1998 à 2015. Cette étude capitalise sur les 17 années de suivi disponibles dans la CGQ pour dresser un bilan de

l'utilisation des ADs et permet également de façon rétrospective d'apprécier l'application des LD. La deuxième étude porte sur l'association entre ADs et le diabète gestationnel qui est une pathologie courante durant la grossesse et qui fait l'objet d'un suivi particulier. Des études dans la population générale ont montré une association entre la prise des ADs et le diabète mais cette association dans la population des femmes enceintes a été très peu étudiée ; deux études existaient dans la littérature et elles présentaient de nombreux biais ce qui nous a amené à répondre à cette question de recherche en utilisant des méthodes pour prendre en compte ces biais. La troisième et dernière étude est partie du fait que la mère étant le premier pourvoyeur de soins de l'enfant sa bonne santé physique et surtout mentale sont indispensables. En effet, dans la littérature de nombreuses études montrent l'impact de la santé mentale et de l'interaction mère-enfant sur le développement neurocognitif de l'enfant. De plus, la question de l'efficacité des ADs en grossesse reste toujours sans réponse et ceci d'autant plus que leur innocuité pour la mère et l'enfant n'est pas démontrée. Les femmes et leurs médecins traitants ont toujours la problématique de poursuivre ou arrêter le traitement ADs durant la grossesse. Pour répondre à ces questions sur l'utilité et l'efficacité des ADs en grossesse, l'objectif de notre troisième étude est d'évaluer l'impact de différents schémas d'exposition aux ADs durant grossesse sur le risque de DPP dans la première année de vie de l'enfant.

6.1.1. Discussion spécifique — Étude 1

Dans cette première étude, l'objectif était de déterminer la prévalence d'utilisation des ADs et la prévalence de la dépression maternelle/anxiété pour la période allant de janvier 1998 à décembre 2015. Cette étude visait aussi à déterminer si dans le

temps il y avait eu de grandes variations dans l'utilisation des ADs. Ces résultats constituent une contribution aux données disponibles sur l'utilisation des ADs, car très peu d'études fournissent des données actualisées et il n'existe aucune autre étude dans le contexte du Québec.

Nous avons trouvé une prévalence de la dépression qui varie entre 5 et 7 % sur la période 1998-2015. Ces résultats sont concordants avec des études disponibles dans la littérature qui rapportent une variation entre 3-7.5 %. (57, 58, 363) Il faut noter que deux de ces études datent de 2005 ce qui confirme que la prévalence de la dépression maternelle reste stable dans le temps. La troisième étude est plus récente mais est basée sur des questionnaires auto-rapportés ce qui pourrait surestimer la prévalence réelle.

Contrairement à une prévalence de la dépression/anxiété maternelle qui varie peu dans le temps, nous avons trouvé que l'utilisation des ADs chez les femmes enceintes a quasiment triplé sur la même période d'étude. Entre 1998 et 2015, nous avons constaté une forte augmentation de l'utilisation des AD durant la grossesse qui est passée de 2,2 % à 6,2 %. La prévalence trouvée en 2015 (6,2 %) est comparable à celle rapportée par une étude faite au Manitoba(176) (6,4 %) et deux études conduites aux États-Unis(24, 179) (6,5 %-8,1 %) mais plus élevée que les estimations rapportées en Europe qui allaient de 2,5 % à 4,4 %. (48, 171, 363) Des études antérieures ont aussi montré une tendance à l'augmentation de l'utilisation des ADs durant la grossesse au fil du temps.

Par exemple, Leong et coll. (176) ont constaté une augmentation de 3,9 % en 2001 à 6,4 % en 2013 et Jimenez et coll. (171) ont fait état d'une augmentation de 0,2 % en 1993 à 3,2 % en 2010. Dans une étude au pays bas, Molenaar et al (187) montre que la

prévalence a doublé entre 2000 (0,8 %) et 2014 (2,1 %). De même dans une étude au Danemark, Sun et al (182) rapporte une augmentation de 6 fois de l'utilisation gestationnelle des ADs entre 1997 (0,4 %) et 2011 (4,6 %) mais contrairement à notre étude, il rapporte une baisse entre 2011 et 2016 (3,1 %). Notre étude montre aussi que la proportion de femmes qui utilisent un ADs et ayant un diagnostic baisse au cours du temps. Ce qui peut s'expliquer par le fait que beaucoup de femmes ont des dépressions légères qui ne répondent pas aux critères diagnostic ou alors les diagnostics sont mal renseignés.

Notre étude montre également que les ISRS sont majoritairement utilisés et qu'ils sous-tendent l'augmentation de l'utilisation des ADs durant la grossesse. Nous avons trouvé que 61 % des femmes de notre échantillon utilisent un ISRS ; Sun et al ont rapporté dans leur étude une valeur de 81,9 %.(182) Nous avons aussi rapporté que parmi les ISRS, spécifiquement le citalopram et la sertraline ainsi que la venlafaxine (ISRNa) sont les plus utilisés, ce qui est en conformité avec les lignes directrices CANMAT(147) qui recommandent citalopram, escitalopram et sertraline comme traitement de deuxième ligne et venlafaxine comme traitement de troisième ligne pour le traitement du trouble dépressif majeur de sévérité légère à modérée pendant la grossesse. Nos résultats sont concordants avec l'étude de Molenaar et al qui montre une augmentation du citalopram et de la sertraline au fil du temps même si la paroxétine reste l'ISRS le plus prescrit en 2014. Ce résultat n'est pas retrouvé dans notre cohorte ; en effet depuis 2005, l'utilisation de paroxétine a chuté drastiquement suite à l'avertissement de la FDA sur le risque associé de malformations cardiaques. (153) Dans leur étude, Sun et al rapporte aussi une

tendance à la baisse de l'utilisation du citalopram depuis 2011, tendance qui n'est pas retrouvée dans notre étude où le citalopram demeure l'ISRS le plus utilisé.

Notre étude rapporte aussi que les TCA spécifiquement l'amitriptyline est toujours utilisée dans 8 pour 1 000 grossesses malgré les effets secondaires connus. Les TCA ne sont pas utilisés en première intention durant la grossesse et sont recommandés pendant la grossesse pour les dépressions sévères ou incontrôlées par des traitements antérieurs. Une investigation au niveau du dosage a montré que les dosages prescrits ne sont pas ceux couramment utilisés pour la dépression ce qui laisse penser que les TCA et spécifiquement l'amitriptyline seraient utilisés hors indication pour des pathologies telles que les migraines, les troubles du sommeil et les douleurs neuropathiques.

En résumé les hypothèses pour expliquer l'augmentation de l'utilisation des ADs et la faible augmentation des diagnostics en parallèle sont que :

- la majorité des femmes sous AD durant la grossesse représente des femmes qui étaient sous traitement avant la grossesse et qui continuent durant la grossesse.

- de plus en plus de femmes enceintes continuent leur AD durant la grossesse peut-être parce qu'elles en ont besoin ou qu'elles sont rassurées par les données d'innocuité notamment pour les ISRS ;

- une autre hypothèse serait que les diagnostics ne sont pas bien renseignés ou moins bien renseignés que la prise des médicaments ce qui ne permet pas de quantifier réellement le nombre de femmes diagnostiquées et traitées.

-Une autre hypothèse serait que ces ADs sont prescrits dans des indications non approuvés et de ce fait le diagnostic n'est pas renseigné.

Notre étude a montré également comme l'étude antérieure de Ramos et al., que parmi les femmes sous AD avant la grossesse, un nombre conséquent de ces femmes arrêtent les ADs durant la grossesse et spécifiquement le 1^{er} et le 2^{ème} trimestre. Notre étude en revanche montre une augmentation de l'utilisation des ADs des le 3^{ème} trimestre contrairement à l'étude de Ramos et al. qui observait cette augmentation en postpartum. Cette augmentation peut s'expliquer par le fait que les médecins conscients que la dépression postpartum peut commencer dès la fin de la grossesse, prescrivent un traitement AD en prévention de la dépression postpartum.

Au vu des résultats de notre étude, il serait intéressant dans des analyses ad hoc de comparer les données démographiques et cliniques et ceci en fonction des classes d'ADs chez les femmes utilisant un AD et qui ont un diagnostic et celles utilisant un AD mais sans diagnostic. On pourrait également envisager d'étudier les prédicteurs de l'usage des antidépresseurs en stratifiant en fonction de la présence d'un diagnostic de dépression/anxiété. Ces résultats viendraient en complément de l'étude sur les prédicteurs de l'usage des antidépresseurs publiée par Ramos et al.(175)

Cette étude fait le bilan de l'utilisation des ADs dans les 17 dernières années et est spécifique au contexte québécois. Elle montre que les LD sont respectées en ce qui concerne les molécules recommandées pour le traitement de la dépression durant la grossesse. Elle rapporte aussi que la tendance à l'augmentation de l'utilisation des ADs

durant la grossesse se maintient dans le temps. Elle montre aussi qu'il existe des variations dans l'utilisation des différents ADs en fonction du contexte géographique.

6.1.2. Discussion spécifique — Étude 2

Dans notre deuxième étude, il s'agissait d'étudier l'association entre la prise d'un AD durant la grossesse et le risque de diabète gestationnel. Nous avons également exploré l'exposition aux ADs en considérant la variable de façon globale dans un premier temps puis en regardant de façon plus précise les classes, les types d'ADs et la durée d'exposition.

Notre étude rapporte une prévalence de 8,8 % pour le diabète gestationnel dans la cohorte ainsi constituée. Cette prévalence est concordante avec les valeurs rapportées pour le Québec. (392)

Notre étude rapporte une modeste augmentation de 19 % du risque de diabète gestationnel lorsque la mère utilise un AD durant la grossesse comparativement à une mère non-utilisatrice. (aOR=1,19 IC à 95% 1,08-130, 1152 cas exposés). Nos résultats sont concordants avec une précédente étude de Reis et Kallen (350) qui trouve une augmentation de 37 % du risque de diabète gestationnel (OR, 1,37, 95 % CI, 1,08 -1,75) ; néanmoins cette étude n'est pas ajustée pour le biais de confusion lié à l'indication contrairement à notre étude ce qui explique que nos estimés sont plus faibles. Une autre étude publiée récemment dont la question de recherche était de comparer le risque de diabète gestationnel entre les femmes dont l'exposition aux ADs continue durant la grossesse versus celles qui ont arrêté a trouvé un risque comparable entre les deux groupes et un estimé proche de celui de notre étude. (351) (RR 1,10 IC à 95 % 0,84-1,44).

Nous avons trouvé une augmentation de risque statistiquement significative respectivement pour les IRSNa (1,27 IC à 95 % 1,08-1,48 ; 230 cas exposés), les TCAs (1,47 IC à 95 % 1,22-1,77 ; 143 cas exposés) et l'usage combiné de deux classes (1,38 IC à 95 % 1,15 — 1,67 ; 169 cas exposés).

Nous n'avons pas trouvé d'association avec les ISRS (1,07 IC à 95 % 0,96-1,20 ; 535 cas exposés). Ce résultat est concordant avec l'étude de Wen et al (219) et plusieurs études dans la population générale (354, 393) qui ne trouvent aucune association avec les ISRS. Ces résultats sont importants et rassurants dans la mesure où les ISRS sont les ADs recommandés pour la grossesse en première intention.

En ce qui concerne les types d'ADs nous avons trouvé une association statistiquement significative avec une augmentation de risque de 27 % et 52 % respectivement avec la venlafaxine (IRSNa – 1,27 IC à 95 % 1,09-1,49 ; 230 cas exposés) et l'amitriptyline (ATC—1,52 IC à 95% 1,25-1,84;133 cas). Dans l'étude de Wartko, un estimé similaire est retrouvé pour la venlafaxine (1,52 IC à 95 % 0,87-2,68) mais l'étude a manqué de puissance statistique. Dans nos analyses de sous-cohorte avec la venlafaxine et l'amitriptyline, l'association était non significative car nous avons très peu de cas exposés car la venlafaxine est très peu utilisée dans notre cohorte et depuis moins longtemps que les ISRS et les TCA comme l'amitriptyline sont réservés à des cas réfractaires aux autres traitements. Nous ne pouvons pas conclure avec certitude que la confusion avec la dépression maternelle est responsable de tout l'effet ou que la taille d'échantillon dans cette sous cohorte avec un faible nombre de cas exposés ne permet dans de détecter un effet.

Nous sommes les seuls à rapporter une association avec l'amitriptyline et ce résultat est d'autant plus important dans la mesure où une minorité de femmes utilisent encore les tricycliques durant la grossesse et une surveillance pourrait être mise en place chez ces femmes.

Dans notre étude, nous avons investigué l'impact de la durée d'exposition en catégorisant la durée d'exposition en courte (≤ 90 jours d'exposition) moyenne (90 jours $<$ exposition $<$ 180 jours) et longue (≥ 180 jours d'exposition). Nous avons trouvé pour les expositions courte, moyenne et longue, une augmentation de risque de diabète gestationnel respectivement de 15 %, 17 % et 29 %. Ces résultats sont les seules disponibles en grossesse mais sont comparables à ceux rapportés par une étude dans la population générale adulte (381) et chez les enfants(349).

L'IMC ainsi que le poids maternel avant la grossesse et le gain pondéral maternel pendant la grossesse ne sont pas enregistrés dans les bases de données de la RAMQ. Ces variables sont des facteurs de risque importants lors de l'évaluation de l'association entre l'utilisation des AD pendant la grossesse et le diabète gestationnel. Afin de sélectionner une population homogène à risque de GDM, nous avons exclu les grossesses avec surpoids (IMC ($IMC > 25$ kg / m²)) ou obésité (IMC > 30 kg / m²). Cependant, nous avons expliqué que l'IMC n'est pas directement enregistré dans notre base de données. Par conséquent, nous ne pouvons pas l'utiliser comme une variable continue ou la catégoriser dans des classes d'IMC. Cependant, nous avons accès aux codes de codage CIM9 et CIM-10 pour l'obésité ou le surpoids. Ces codes ont été utilisés pour exclure les femmes en

surpoids et obésité. Par conséquent, toutes les femmes en surpoids ou obésité pourraient ne pas avoir été exclues, mais c'est non différentiel entre les cas et les témoins ce qui pourrait biaiser nos résultats vers la valeur nulle ou pourrait également entraîner une confusion résiduelle.

Cette étude est une forte contribution à la littérature, car elle fait partie des rares études qui ont investigué le risque de diabète gestationnel suite à une exposition aux ADs. Elle donne des évidences rassurantes quant à la possible innocuité des ISRS vis-à-vis du risque de diabète gestationnel. Elle montre qu'il y a une possible association avec la venlafaxine et l'amitriptyline et que plus la durée d'exposition est longue plus le risque serait augmenté.

Toutes les analyses de sensibilité sont concordantes avec les résultats principaux.

6.1.3. Discussion spécifique — Étude 3

Dans la troisième étude, l'objectif était d'investiguer chez les femmes avec une dépression avant la grossesse si les différents schémas de traitement aux ADs durant la grossesse peuvent prévenir le risque de DPP comparativement à des femmes non exposées aux ADs durant la grossesse.

L'exposition (8085 femmes exposées) a été catégorisée en 5 classes (1) les femmes exposées durant toute la grossesse (2083), (ces femmes exposées en continu durant la grossesse représentent un groupe de femmes qui a pris l'AD de façon assidue et de ce fait constitue le meilleur groupe pour identifier une différence dans le risque de dépression postpartum) (2) les femmes exposées uniquement au premier trimestre (2776, (ce groupe de femmes arrêtent l'AD dès qu'elles sont conscientes de leur grossesse et des risques potentiels. Ce sont potentiellement des femmes avec une dépression légère ou modérée mais qui pourraient ne pas prendre un AD, (3) celles qui sont exposées aux ADs au deuxième/troisième trimestre (706), (des femmes qui commencent l'AD en cours de grossesse, probablement parce qu'elles en ont besoin) et (4) celles qui ont une exposition intermittente avec un ou plusieurs arrêts (2520),(une exposition intermittente c'est-à-dire qu'elles ont eu un ou plusieurs arrêts durant la grossesse, donc des femmes avec une dépression pas très stable et qui nécessite le traitement AD.

La dernière classe étant les femmes non exposées durant la grossesse qui constitue la catégorie de référence.

Nos résultats montrent que les femmes exposées en continu durant la grossesse (aHR=1,69; IC à 95 % : 1,01-2,84), celles exposées au deuxième/troisième trimestre

(aHR=2,56; 95 % CI : 1,33-4,90), et celles avec une exposition intermittente (aHR=2,41; 95 % CI : 1,59-3,66) ont un risque plus élevé de DPP que les femmes enceintes déprimées, qui n'ont pas pris l'AD pendant la gestation. A contrario, celles exposées uniquement au premier trimestre (aHR=1,35; IC à 95 % : 0,81-2,25) étaient moins à risque de PPD par rapport aux non exposées. Les femmes dans ce dernier groupe constituent un groupe de femmes avec une dépression atypique, voire plus sévère et qui n'est pas contrôlée par les ADs. Nous n'avons trouvé aucune association statistiquement significative avec les ISRS.

Yonkers et al (360), Pope et al (364) et Kimmel et al (362) ont étudié le risque de rechute durant la grossesse entre les femmes exposées et non exposées aux ADs et n'ont pas observé de différence. En revanche nos résultats sont en contradiction avec l'étude de Cohen (361) qui montre un risque plus élevé de 5 fois de nouvel épisode dépressif chez les femmes qui arrêtent le traitement. Lupatelli et coll. (363) ont également constaté que les femmes médicamenteuses à tout moment pendant la grossesse ($\beta=-0,34$ ajusté, intervalle de confiance de 95 % [IC] =-0,66, -0,02) avaient une réduction significative de la gravité des symptômes postnatals par rapport aux femmes non médicamenteuses, mais l'étude était basée sur la déclaration des mères ce qui a pu biaiser les résultats.

Les cliniciens doivent accompagner les femmes enceintes souffrant de dépression dans la prise de décision quant à leur traitement. Au vu des données disponibles à l'heure actuelle dans une dépression légère à modérée ils doivent privilégier les méthodes non pharmacologiques. Dans le cas où le médecin ou même la femme juge qu'un AD est nécessaire, le médecin doit évaluer la balance bénéfice-risque en se basant sur les critères et l'état de santé de la femme afin de choisir un traitement AD qui répond au besoin de

la femme en ayant un minimum d'effets adverses aussi bien pour la mère que l'enfant à naître. Nos résultats impliquent que chez des femmes qui ont plusieurs arrêts d'AD durant la grossesse ou celles chez qui la poursuite du traitement par AD est nécessaire durant la grossesse, il faut une surveillance particulière et peut être un suivi plus régulier pour adapter le traitement et peut être même associé un traitement non pharmacologique.

Ces résultats représentent une contribution à la littérature dans la mesure où ils mettent en évidence l'importance d'une approche personnalisée pour le traitement de la dépression durant la grossesse.

6.2. Les forces et limites de ces études

Les forces et les limites des trois études constituant ce projet de thèse ont été abordées dans la partie discussion de chaque article. Dans la partie qui suit, nous ferons un rappel de ces forces et de ces limites et des mesures prises pour réduire l'impact des limites.

6.2.1. Les forces de ces études

6.2.1.1. Utilisation de la CGQ, source de données

À l'aide de la CGQ qui a été amplement décrite dans la partie méthodologie, les trois études incluses dans cette thèse, ont été réalisées. En résumé, la CGQ est l'une des plus grandes cohortes canadiennes rassemblant des données en vie réelle sur l'utilisation des médicaments et des services de santé chez les femmes enceintes au Québec. Ces données ont l'avantage comparatif par rapport à un ECR d'être

accessibles à un coût raisonnable et de permettre d'obtenir des résultats dans un intervalle de temps plus réduit. Dans le cas des évidences sur l'utilisation des médicaments en grossesse, les bases de données observationnelles sont incontournables et constituent la seule source d'information existante à l'heure actuelle. La CGQ présente plusieurs avantages qui ont été mis à profit dans les études de cette thèse. Un bref point des avantages majeurs sera présenté ci-dessous.

La période de suivi

Les données disponibles dans la CGQ sont enregistrées pour la période allant de janvier 1998 à décembre 2015. Cette longue période de suivi de 17 ans constitue un avantage considérable pour toutes les études de cette thèse et particulièrement pour l'étude 1 qui est une étude de prévalence. Les données collectées sur ces 17 années ont permis d'estimer les prévalences annuelles d'utilisation gestationnelle des ADs ainsi que des prévalences annuelles pour la dépression maternelle/anxiété. De même, nous avons pu évaluer les variations dans le temps et l'impact des lignes directrices sur l'usage des différents types d'ADs.

Âge gestationnel validé

La CGQ à la différence de plusieurs cohortes périnatales permet d'obtenir un âge gestationnel valide pour chaque grossesse, car déterminé par échographie. Cette information valide sur l'âge gestationnel est cruciale, car ceci permet d'avoir avec précision la période, le trimestre d'exposition. Dans le cadre de l'étude 2 sur le diabète

gestationnel, le devis utilisé, cas témoin niché dans une cohorte, nécessitait pour rendre les cas et les témoins comparables au point de vue de la période d'exposition aux ADs (autrement dit pour donner la même chance d'exposition aussi bien aux cas qu'aux témoins) que l'appariement se fasse sur l'âge gestationnel au moment où le cas est diagnostiqué. Dans le cadre de l'étude 3, nous avons étudié l'exposition aux ADs en réalisant des catégories d'exposition différentes qui suivent les trimestres de grossesses. Cette catégorisation est possible et valide dans la CGQ, car l'information sur l'âge gestationnel est disponible.

Nombre important de variables d'ajustement

Un autre avantage majeur de la cohorte des grossesses est de disposer de la présence d'informations sur de nombreuses variables d'ajustement. Ces informations sur les variables d'ajustement sont collectées aussi bien dans le fichier pharmaceutique de la RAMQ en ce qui concerne l'exposition aux médicaments que dans le fichier médical de la RAMQ et dans med écho pour les informations sur l'état de santé des femmes enceintes, leurs comorbidités et leur usage des services de santé. L'association entre une exposition et une issue peut être biaisée par la présence d'un facteur de confusion. Un facteur de confusion est une variable qui est reliée à l'exposition, est un facteur de risque de l'issue mais n'est pas sur le chemin causal entre les deux variables. Le facteur de confusion peut être mesuré ou non mesuré. Une des méthodes pour obtenir uniquement l'effet de l'exposition sur l'issue consiste à ajuster dans un modèle de régression multivarié pour les autres facteurs de risque de l'issue

de manière à exclure leur effet. Les variables de confusion prises en compte dans nos deux études étiologiques ont été décrites dans la partie méthodologie.

Grande taille d'échantillon, puissance statistique

Un avantage majeur de la CGQ est la possibilité d'avoir des grandes tailles d'échantillon ce qui permet d'avoir une bonne puissance statistique (probabilité de détecter des différences entre les groupes de traitement à l'étude). Avoir une bonne puissance statistique est utile pour avoir des résultats plus raffinés en effectuant des analyses de sous- groupe ou le nombre de cas exposés devient vraiment faible par catégorie d'exposition. Dans les deux études étiologiques de cette thèse, la taille d'échantillon a permis d'investiguer les effets de classes et des médicaments de façon individuelle. Ceci a permis par exemple dans l'étude sur le diabète gestationnel d'avoir des femmes qui sont exposées à l'amitriptyline ; bien que ce soit un traitement de moins en moins utilisé et réservé à une minorité des femmes déprimées avec en général des symptômes plus sévères nous avons pu démontrer qu'il est potentiellement associé à une augmentation de risque de l'ordre de 50 % du risque de DG.

6.2.1.2. Les biais

Biais de sélection

L'objectif d'une étude épidémiologique est d'obtenir un estimé précis et valide de la fréquence de la maladie ou d'un effet d'une exposition sur la survenue d'une maladie et ceci dans une population bien déterminée. L'exactitude des estimés calculés dans

une étude dépend du fait de pouvoir estimer le paramètre d'intérêt avec un minimum d'erreur. En épidémiologie, deux types d'erreurs peuvent survenir ; les erreurs dites systématiques qui sont liées à la présence de biais dans la méthodologie de l'étude et qui affectent la validité de l'étude.(394) Les erreurs aléatoires qui sont liées la plupart du temps à la méthode d'échantillonnage introduisent des problèmes de précision de l'estimé. Pouvant affecter la validité de l'étude, un des biais les plus fréquents est le biais de sélection ; Il s'agit de distorsions qui résultent des méthodes utilisées pour sélectionner la population à l'étude ou des facteurs qui influencent la participation à l'étude. La conséquence de ces distorsions est que l'estimation mesurée de l'effet de l'exposition sur l'issue dans la population à l'étude choisie n'est pas une estimation valide de la mesure réelle dans la population cible. Le biais de sélection doit être évalué dès le début de l'étude pour être évité, car il ne peut pas être contrôlé par les méthodes d'analyses classiques. Dans le cadre d'une étude de cohorte, il survient lorsque les raisons de la perte au suivi sont liées à la fois à l'exposition (présence d'effet indésirable chez les exposés qui entraîne un retrait de l'étude qui est différentiel comparé aux non exposés) et à l'issue. Les pertes au suivi sont de ce fait différentielles entre les exposés et les non exposés ce qui affecte la mesure du risque. Dans une étude cas témoin, le biais de sélection survient lorsque les témoins et les cas ne proviennent pas de la même population source et que la sélection dans l'étude est influencée par le statut d'exposition.(394) Rappelons que la CGQ est la source de données de toutes nos études. Par conséquent, le biais de sélection est peu probable, car la sélection de la population à l'étude dans l'étude 3 n'est pas influencée par

l'exposition ; ce biais est lié aux pertes au suivi qui surviennent dans la CGQ en cas de déménagement hors du Québec ou de décès qui sont des évènements rares ; ces possibles pertes au suivi ont été considérées dans notre étude de cohorte comme des censures dont on a tenu compte dans les analyses. Dans l'étude 2 qui est une étude cas témoins, les cas et les contrôles proviennent de la même population ce qui rend le biais de sélection peu probable.

Biais d'information

Bien que les études réalisées dans la CGQ soient faites sur des données collectées, la collecte de ces données sur l'utilisation des médicaments et les issues est faite de façon prospective dans les fichiers pharmaceutiques et médicaux de la RAMQ et dans MED-ECHO. Cette collecte prospective des données est indépendante des sujets concernés, donne l'avantage à nos études sur les ADs de ne pas être affectées par un biais de mémoire ou de rappel. En effet, l'erreur de classification différentielle qui est un type de biais d'information (erreur systématique) survient lorsque l'information provient des interviews et des déclarations des sujets concernés après que l'évènement s'est produit. L'exposition est de ce fait influencée par le statut de cas ou de témoin. Le biais de rappel est courant dans les études cas témoins qui reposent sur la mémoire du sujet parce que les cas et les témoins sont par définition des personnes qui diffèrent en ce qui concerne leur expérience de la maladie après la survenue de celle-ci et cette différence peut affecter le rappel et la déclaration concernant l'exposition et les autres variables de confusion. Ce biais va dans les deux sens et peut

soit surestimer ou soit sous-estimer un effet. Par ailleurs, la collecte prospective des données de nos études assure aussi la temporalité, qui est le fait que l'exposition qui cause une issue doit survenir avant cette issue. Cette condition est indispensable pour déterminer la causalité dans les études étiologiques.

Données sur l'exposition

Les données sur la mesure de l'exposition notamment dans le cas de nos études la prise d'ADs ont fait l'objet d'une étude de validation dans le but de déterminer les VPP et les VPN. Une VPP et une VPN élevés sont les garants que notre mesure de l'exposition est peu sensible à une erreur de misclassification non-différentielle qui aurait pour effet de biaiser nos résultats vers la valeur nulle. Cette étude a été réalisée sur un échantillon de 97 femmes et a comparé les informations issues des services pharmaceutiques de la RAMQ sur les prescriptions servies aux déclarations des mères sur leur utilisation de médicaments, dont les ADs. Cette étude a rapporté une excellente VPP (100 %) et VPN (96,4 %) pour l'usage des ADs durant la grossesse.

Biais de confusion

Un des biais les plus difficiles à prendre en compte est le biais d'indication qui est un type de biais de confusion. Il existe deux types de biais d'indication, celui lié à la maladie sous-jacente et celui lié à la sévérité de cette maladie. Ce biais survient parce que la maladie dans notre cas la dépression maternelle et sa sévérité constituent des facteurs de risque du diabète gestationnel et de la DPP et de ce fait il est difficile de distinguer l'effet du traitement de celui de la maladie. Avec les données disponibles

dans la CGQ, différentes méthodes ont été adoptées pour prendre en considération ce biais à la différence des études précédemment publiées sur les mêmes issues qui potentiellement sont biaisées. Dans l'étude 2 sur le diabète gestationnel, nous avons ajusté dans le modèle d'analyse pour les antécédents de dépression chez la mère de manière à ne conserver que l'effet de l'AD sur le risque de diabète gestationnel. Dans l'étude 3 et en raison du type d'issue étudiée, une autre stratégie a été mise en place pour augmenter la validité de nos résultats. Nous avons effectué une restriction de la cohorte initiale en considérant uniquement les femmes avec des antécédents de dépression avant la grossesse afin d'avoir une cohorte plus homogène.

6.2.1.3. Statistiques

Devis d'étude et méthodes statistiques

Les devis d'étude (à savoir un cas témoin niché dans une cohorte pour l'étude 2, étude de cohorte pour l'étude 3) et les méthodes d'analyses utilisées (étude 2 : régression logistique conditionnelle à cause de l'appariement et étude 3 : analyse de survie à cause du type d'issue et du fait que l'exposition varie dans le temps) ont permis d'obtenir des résultats valides. Les méthodes d'analyse étaient adaptées pour répondre aux différentes questions de recherche et prendre en compte les spécificités des données notamment la corrélation entre les différentes grossesses d'une même femme. De plus dans la littérature, ces méthodes sont présentées comme permettant d'avoir une efficacité statistique.

Analyses de sensibilité

Dans les deux études étiologiques, nous avons effectué plusieurs analyses de sensibilité dont l'objectif était de tester la robustesse de nos résultats. Ainsi dans l'étude 2, une série de 6 analyses de sensibilité ont été faites et toutes ces analyses ont donné des résultats similaires aux résultats principaux de l'étude. De même dans l'étude 3, nous avons utilisé un score de propension pour prendre en compte les variables de confusion mais nous avons également réalisé une analyse multivariée pour comparer les résultats.

6.2.2. Les limites de ces études

Plusieurs limites sont à prendre en compte dans l'interprétation de nos résultats. Ces limites sont soit inhérentes à la base de données ou alors n'ont pas pu être prises en compte dans l'étude mais leur potentiel impact sur les résultats obtenus a été évalué.

6.2.2.1 Les biais

Biais d'information

Validation des issues

Bien que la CGQ ait été utilisée comme source de données pour de nombreuses études, le diabète gestationnel et la DPP n'ont pas fait l'objet d'études dans la cohorte par le passé. Dans la littérature, très peu d'études sur ces issues sont existantes et n'ont pas fait l'objet d'une validation.

Pour pallier ce manque de validation de nos issues qui pourrait avoir comme effet un biais d'information lié à une erreur de classification non différentielle et biaiser nos

résultats vers la valeur nulle, nous avons effectué des analyses préliminaires et des analyses de sensibilité pour nous assurer de la robustesse de nos issues. Une étude précédente a été faite sur le diabète gestationnel avec les données de la RAMQ, nous avons repris la même définition pour l'issue. En ce qui concerne la DPP pour augmenter la validité de notre issue, nous avons considéré les diagnostics faits à l'hôpital dans le but d'augmenter la spécificité de ce que l'on mesure. Il se pourrait qu'on ait perdu en sensibilité pour notre issue et de ce fait on a inclus les cas potentiellement les plus graves.

Biais de confusion

Variables manquantes

Certaines variables concernant le style de vie ne sont pas présentes dans la CGQ, notamment le tabagisme, la consommation d'alcool, la pratique d'exercice physique ou en encore l'utilisation de méthodes non pharmacologiques pour le traitement de la dépression. Ces variables manquantes si elles sont liées à l'exposition et à l'issue constituent des variables de confusion dont l'effet doit être pris en compte afin de ne garder que la mesure vraie de l'association qui nous intéresse. Malgré l'absence de ces variables, nous pouvons dire qu'elles n'expliquent pas en totalité nos résultats sur le diabète gestationnel, car la présence de ces variables dans des études publiées ailleurs n'a pas changé les résultats. Pour l'étude 3 sur la DPP, l'absence de ces variables a été prise en compte dans le devis. Nous avons restreint notre cohorte à des femmes déprimées avant la grossesse ce qui a pour effet de sélectionner des femmes qui ont potentiellement les mêmes habitudes de vie.

Biais de confusion résiduel

La confusion résiduelle est liée à l'absence de facteurs de confusion non mesurés ou alors la présence d'erreurs de classification dans la mesure de ces variables de confusion. Elle a pour effet de biaiser nos résultats. Cependant dans nos études, nous avons ajusté pour tous les facteurs de confusion mesurés et comparé nos résultats pour les facteurs non mesurés avec les études similaires aux nôtres. Nous sommes confiants que la présence d'un biais de confusion résiduel ne peut pas expliquer la totalité de nos résultats.

Nous avons également utilisé la méthode du E-value(395) pour exclure la possibilité que certaines variables manquantes ou mesurées puissent expliquer tout l'effet. Les résultats sont les suivants pour l'étude sur le diabète gestationnel :

Le E-value obtenu pour l'association venlafaxine et diabète gestationnel est de 1,86 avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 1,4. En ce qui concerne le E-value pour l'association amitriptyline et diabète gestationnel, il est de 2.41 avec la borne inférieure à 1.81.

Pour la venlafaxine et l'amitriptyline, surtout pour la venlafaxine le E-value trouvé n'est pas très élevé ce qui pourrait laisser penser que l'effet trouvé pourrait être expliqué par une variable dont l'association est de cette force. Dans le modèle pour la venlafaxine ou l'amitriptyline, la probabilité qu'une variable mesurée ou non mesurée est une telle force d'association est peu probable en raison de la petite taille d'échantillon.

Dans l'étude 3, dans le groupe de femmes exposées en continu et dans le groupe des femmes exposées uniquement au 1^{er} trimestre nous avons reporté une association avec

le groupe exposé en continu avec la borne inférieure de l'intervalle de confiance proche de la valeur nulle (ceci peut être lié à de la confusion résiduelle). Pour le groupe exposé au premier trimestre et dans les analyses selon les classes pour ces deux groupes on ne reporte pas d'association.

En ce qui concerne le groupe des femmes exposées au 2/3 trimestre et celles exposées de façon intermittente, nous avons reporté des associations statistiquement significatives avec des estimés de l'ordre de 2,5. Certaines de ces associations se maintiennent dans les analyses de sous-groupe ce qui pourrait être un signal qui renforce l'existence de ces associations. Nous avons calculé le E-value pour ces deux groupes et nous trouvons respectivement 4,56 (borne inférieure 1,99) et 4,25 (borne inférieure 2,56) pour le groupe 2/3 trimestre et le groupe intermittent. Ce qui veut dire que la probabilité d'avoir une variable de confusion avec une force comparable aux E-values trouvés est faible d'autant que ces E-values sont très grands.

Consommation réelle des ADs

Dans nos études, la mesure de l'exposition se rapporte aux prescriptions servies d'ADs et ne reflète pas forcément la consommation réelle des ADs par les femmes enceintes. L'impact de ce constat est la présence d'un possible biais d'information qui varie dans les deux sens. Il s'agit d'une surestimation de l'exposition dans le cas où la femme ne consomme pas la totalité de sa prescription et d'une sous-estimation lorsque les médicaments sont dispensés lors d'un séjour hospitalier et ne figure pas dans la base de données de la RAMQ. Cependant l'étude de validation a montré une bonne VPP et

VPN pour l'utilisation des ADs et nous sommes confiants dans la mesure où c'est une maladie invalidante et que nous avons évalué la durée d'utilisation dans nos deux études étiologiques que les femmes consomment ces ADs.

Validité des codes diagnostiques de dépression/anxiété dans la RAMQ

La validité des codes diagnostiques de dépression et d'anxiété dans les bases de données administratives a fait l'objet de peu d'études et varie en fonction des bases de données.(372) La validité des codes diagnostiques a souvent été faite pour la dépression et plus rarement pour les troubles anxieux. (396) Dans une étude de validation sur des données administratives du Québec réalisée par Wong et al.,(396) il ressort que la sensibilité des codes diagnostiques CIM-9 et CIM-10 pour identifier les cas dépression ou d'anxiété en utilisant les bases de données administratives au Québec est généralement faible. Toutefois, une meilleure VPP est observée pour la dépression comparativement aux troubles d'anxiété. De plus, Wong et al suggèrent de ne pas utiliser les codes diagnostics seuls (i.e dépression ou troubles anxieux seuls par exemple) mais que les études futures devraient plutôt examiner si la combinaison de plusieurs codes avec d'autres sources d'informations pourrait améliorer l'identification des indications des antidépresseurs en utilisant des bases de données administratives.

Étant donné que la dépression et l'anxiété sont deux pathologies souvent concomitantes et difficiles à distinguer, nous avons utilisé une définition qui combine les diagnostics de dépression et d'anxiété pour augmenter la sensibilité de notre mesure. Cette définition

capture les femmes avec uniquement la dépression, uniquement les troubles anxieux ainsi que les femmes avec dépression et anxiété concomitantes.

6.2.2.2 Comparaisons multiples

Dans une étude, lorsque plusieurs tests statistiques sont réalisés simultanément, le risque global d'erreur de première espèce augmente. (l'erreur de type 1), ce qui augmente la probabilité par chance d'avoir des résultats statistiquement significatifs mais qui sont erronés. Pour pallier ce problème, des tests comme la méthode de Bonferroni peuvent être utilisés. Cependant dans les études de cette thèse notamment l'étude 2 et 3 très peu de comparaisons ont été faites. Nous sommes donc confiants que la probabilité d'avoir une inflation de l'erreur de type 1 est nulle. De plus, nos résultats sont comparables à ceux présents dans la littérature. Par ailleurs, utiliser la méthode de Bonferroni pour l'ajustement pour les comparaisons multiples de façon systématique n'est pas recommandée dans la mesure elle diminue de l'erreur de type 1, mais augmente l'erreur de type 2 ce qui entraîne une diminution de la puissance statistique donc de détecter des vrais résultats statistiquement significatifs qui pourraient avoir un impact.(397)

6.2.2.3 Validité externe

La validité externe est la possibilité de pouvoir généraliser les résultats de nos études à une population de femmes enceintes. Une des conditions pour pouvoir généraliser les résultats à une plus grande population est la présence de la validité interne de l'étude

(devis adapté, absence de biais). Nos études ont été réalisées avec la CGQ qui inclut les femmes du Québec assurées par la RAMQ médicaments durant leur grossesse et dans la première année postpartum. Ce critère ne permet pas la généralisabilité de nos résultats aux femmes ayant des assurances privées même si une étude de notre équipe de recherche a montré que les femmes assurées au privé et celles assurées à la RAMQ sont comparables du point de vue de leurs comorbidités. La Cohorte de grossesses du Québec basée sur des données issues de la RAMQ médicaments n'est pas entièrement représentative de la population du Québec et particulièrement des femmes avec une assurance privée qui ne sont pas représentées dans la cohorte. Cependant la différence réside dans le statut socio-économique et les coûts des médicaments. Une étude du Québec a montré que les personnes utilisant des AD et qui sont assurés au privé sont plus adhérentes que celles assurées à la RAMQ médicaments. Dans le cadre de nos études d'associations qui s'intéressent aux AD, les effets trouvés dans la population des femmes enceintes de la cohorte seront potentiellement équivalents ou sous-estimés en comparaison aux femmes assurées au privé. Notre étude sur le DG est applicable aux femmes enceintes avec un poids normal, car l'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque et les femmes présentant ces comorbidités n'ont pas été incluses dans notre étude. Dans l'étude sur la DPP, notre cohorte est restreinte à des femmes avec des antécédents de dépression maternelle avant la grossesse et nous avons sélectionné des cas de DPP à l'hôpital donc potentiellement des cas plus graves et nos résultats ne sont applicables qu'à des populations similaires.

6.2.2.4 Limites spécifiques aux études

Dans la réalisation des études pour évaluer les effets directs de dépression maternelle, notamment en utilisant les bases de données observationnelles, des limites se posent et empêchent d'arriver à des résultats concluants.(125)

- La première limite est liée au fait que peu d'études arrivent à distinguer les femmes déprimées, traitées durant la grossesse et celles ne recevant pas de traitement. Ceci est d'autant plus difficile à mettre en œuvre dans une base de données administratives, où les psychothérapies ne sont pas bien documentées. De même, les femmes avec une faible exposition aux AD peuvent ne pas être aussi identifiées.
- La difficulté de distinguer les effets liés aux traitements, de ceux de la maladie sous-jacente (la dépression maternelle) ; la difficulté à identifier la sévérité de la maladie surtout avec les bases de données administratives ; aussi de nombreuses femmes déprimées souffrent également d'autres maladies psychiatriques telles que l'anxiété et les désordres bipolaires qui peuvent nécessiter aussi l'utilisation des ADs.
- Les habitudes de vie de la mère notamment les habitudes de vie à risque peuvent impacter le risque de dépression et l'association entre la dépression et les issues adverses. Il a été démontré que les femmes souffrant de dépression utilisent plus de substances potentiellement néfastes durant la grossesse à savoir le tabac, l'alcool et les drogues.(10) De plus, elles sont moins régulières aux visites prénatales et ont une moins bonne hygiène de vie concernant la grossesse

comparativement aux femmes non déprimées. Par ailleurs, on observe une perte d'appétit chez ces femmes qui impactent négativement la prise de poids durant la grossesse et le développement du fœtus.

Chapitre 7 — Conclusion générale et implication clinique

7.1. Conclusion

Les trois études de ce travail de Doctorat ont pour but d'enrichir et d'élargir les connaissances actuelles sur la sécurité et l'innocuité du traitement antidépresseur chez la femme enceinte. Dans la première étude, l'objectif était de déterminer la prévalence et les tendances d'utilisation des ADs et de la dépression maternelle durant la grossesse chez les femmes de la CGQ, afin de dresser un bilan rétrospectif. Dans les études 2 et 3, l'objectif était d'évaluer le lien entre usage gestationnel des ADs et les issues que sont le diabète gestationnel et la DPP.

L'étude 1 sur les prévalences a montré que la prévalence de la dépression maternelle reste stable dans le temps autour de 5-7 % alors que l'utilisation des ADs dans la même période a triplé. Cette augmentation de l'utilisation des ADs est soutenue par l'augmentation drastique de l'utilisation des ISRS, qui est concordante avec les exigences des LD qui sont en vigueur. Nous avons confirmé par notre étude que les recommandations du CANMAT de privilégier les ADs suivants, citalopram, sertraline et venlafaxine sont respectées dans la pratique. Nous avons aussi trouvé que les médicaments les plus utilisés varient en fonction du contexte géographique, notamment en comparaison au Danemark et au Pays — bas où le citalopram n'est pas l'AD majoritairement utilisé chez les femmes enceintes. Nous avons aussi mis en évidence qu'une population de femmes enceintes utilise les ATC notamment l'amitriptyline pour des indications autres que celles de la dépression/anxiété maternelle. Cette étude

constitue une contribution à la littérature dans la mesure où elle vient apporter des données actualisées sur l'utilisation des ADs chez les femmes enceintes au Québec ou les données sont peu disponibles ou manquantes.

Dans l'étude 2, nous avons démontré un lien entre les ADs et le risque de diabète gestationnel et ceci particulièrement pour la venlafaxine et l'amitriptyline. Ces possibles associations sont soutenues par des mécanismes biologiques existants mais dont les connaissances sont encore à l'état embryonnaire. Nous n'avons trouvé aucune association avec les ISRS ce qui est rassurant, car ce sont les ADs les plus prescrits et ceux à privilégier selon les LD. Par ailleurs, même si l'on observe une augmentation relative du risque de 27 % et de 52 % respectivement avec la venlafaxine et l'amitriptyline, la prévalence du diabète gestationnel en grossesse étant faible, cette augmentation en risque absolu est de ce fait minime. Cependant, il demeure nécessaire que les professionnels de santé et les femmes enceintes susceptibles d'utiliser ces molécules soient informés du risque pour prendre des décisions éclairées.

Dans l'étude 3, nous avons observé que les femmes continuellement exposées aux ADs durant la grossesse ne sont pas moins à risque que les femmes non traitées. Les femmes traitées uniquement au premier trimestre ne présentaient pas un risque plus élevé par rapport aux femmes non exposées. La plupart des femmes qui arrêtent les ADs au premier trimestre sont exposées pour une courte période et arrêtent dès qu'elles apprennent la grossesse pour éviter le risque tératogène. En revanche, celles exposées au 2^e/3^e trimestre et femmes traitées de façon intermittente (plusieurs arrêts de traitement durant la grossesse), on observe qu'elles sont plus à risque. Cette

augmentation de risque n'est pas attribuable aux ADs mais révèle plutôt que la dépression sous-jacente de la mère n'est pas sous contrôle avec le traitement. Plusieurs raisons sont énoncées pour expliquer le manque d'efficacité des ADs dans ces cas de dépressions plus graves, notamment par leur sévérité. Il s'agit du fait par exemple que durant la grossesse, les symptômes dépressifs peuvent être aggravés et que les médecins ont tendance à réduire les dosages (à cause des risques pour le fœtus) et il en résulte un manque d'efficacité pour la mère. De plus le dosage peut ne pas être aussi adapté en raison de la variabilité génétique au niveau des CytP450 ce qui fait que les modifications du métabolisme, exacerbées par l'état de grossesse, nécessite que les posologies soient adaptées pour maintenir une efficacité de l'AD.

Les conclusions qui ressortent de nos études sont les suivantes, les ADs sont de plus en plus utilisés durant la grossesse et ceci malgré le fait que la majorité des femmes enceintes souffrent de dépressions légères à modérées. (367) Les études dans la population générale n'ont pas montré une efficacité des ADs chez les sujets avec une dépression légère à modérée. Cette thèse fait ressortir la question de l'utilité et surtout de l'efficacité en vie réelle d'un traitement antidépresseur chez des femmes enceintes avec des dépressions légères à modérées. En ce qui concerne l'innocuité des ADs, notamment en ce qui concerne le risque de diabète gestationnel, les résultats présentés sont rassurants à l'exception du risque faible qui existe pour la venlafaxine et l'amitriptyline. Il est donc nécessaire d'évaluer si une femme enceinte indépendamment de la sévérité de sa dépression doit être prise en charge par un traitement pharmacologique dont l'efficacité n'est pas certaine et des risques pour la sécurité

existent. Les résultats de cette thèse renforcent le besoin d'une approche de traitement personnalisé pour chaque femme enceinte qui doit avoir recours aux ADs et l'obligation pour les professionnels de la santé d'accompagner les femmes enceintes dans ces prises de décisions. L'évaluation de la balance bénéfico-risque du traitement pharmacologique doit être faite en rapport avec les caractéristiques de la patiente et son état de santé et il y a une obligation en cas de balance défavorable d'envisager des méthodes non pharmacologiques comme la psychothérapie, qui sont moins accessibles mais, semble-t-il efficaces.

7.2. Perspectives d'avenir

Dans la ligne droite des résultats de cette thèse qui confirme qu'une approche personnalisée est indispensable pour la prise en charge de la dépression chez la femme enceinte, nous avons identifié et classer par ordre de priorité des axes de recherche qui pourraient être investigués dans le futur afin d'enrichir les connaissances existantes et d'orienter la pratique professionnelle. Il s'agit dans un premier temps d'évaluer l'efficacité des méthodes non pharmacologiques, de faire une étude comparative des lignes directrices et de la pratique médicale dans les différents pays qui ont des lignes directrices, de faire des études plus adaptées pour évaluer la sécurité et l'efficacité des méthodes pharmacologiques et en dernier lieu d'évaluer la possibilité d'une approche combinée entre méthodes pharmacologiques et non pharmacologiques.

Le premier axe de recherche serait d'effectuer des études sur l'efficacité des méthodes non pharmacologiques (psychothérapie...) appliquées au traitement des dépressions de

sévérité légère à modérée chez les femmes enceintes. En effet selon les lignes directrices, les méthodes non pharmacologiques sont recommandées en première intention dans les dépressions de sévérité légère à modérée. Les études sur la population générale montrent une efficacité de ces traitements même si l'effet met du temps à apparaître. Pour mener à bien ces études, dans la mesure où l'information sur la prise en charge non pharmacologique n'est pas renseignée dans les bases de données de la RAMQ, il serait possible dans un premier temps de recruter les femmes enceintes lors des visites médicales ou via internet pour avoir ces informations. Dans un deuxième temps, il serait bien que l'information soit disponible dans les bases de données observationnelles au même titre que les traitements pharmacologiques. Ce sera un avantage majeur pour mener ces études sur l'efficacité des méthodes non pharmacologiques car la taille d'échantillon sera plus grande donc une meilleure puissance statistique et également il n'y aura pas de biais de rappel. De plus, il serait opportun de réaliser des études épidémiologiques pour déterminer l'usage optimal des antidépresseurs dans le traitement de l'anxiété de même que des études d'efficacité en vie réelle d'autant plus que les études cliniques sont controversées.

Le deuxième axe de recherche serait de comparer les lignes directrices et la pratique médicale qui varie en fonction des pays en ce qui concerne le traitement par ADs chez la femme enceinte afin de mieux comprendre les différences. Cette recherche peut être entreprise en réalisant une revue systématique dans laquelle on inclut les études réalisées dans les différents pays qui ont des lignes directrices sur le traitement de la dépression chez la femme enceinte (Canada, Royaume uni, USA et Australie par exemple).

Notre recherche ainsi que d'autres études publiées au Canada suggèrent que certains AD sont utilisés pour des indications non approuvés en grossesse. Cette revue systématique permettra de comparer la pratique au Canada et ailleurs. De plus, les issues maternelles liées à la prise d'un AD sont très peu connues et étudiées. En sélectionnant des études existantes, une revue systématique et méta-analyse pourrait s'intéresser à la prise des AD durant la grossesse et le risque de diabète gestationnel, d'hypertension gestationnelle et de pré éclampsie.

Le troisième axe de recherche concerne l'augmentation de l'usage des ADs comme l'amitriptyline dans des indications non approuvées. Il serait intéressant de faire des études pour évaluer la sécurité et surtout l'efficacité durant la grossesse des ADs dans ces nouvelles indications. Dans la mesure où l'information sur l'indication n'est pas systématiquement renseignée dans les bases de données. Une étude de terrain avec un recrutement de femmes ou un échantillon de femmes inclus dans la CGQ pourrait être contacté pour faire cette étude via des questionnaires.

Au vu des résultats de nos études qui ne permettent pas de conclure définitivement par rapport aux issues étudiées et le lien entre usage gestationnel des AD et ces issues. Le meilleur devis pour répondre à ces questions de recherche est de faire une étude de terrain où on recrute des femmes au début de leur grossesse et où l'on s'assure qu'il n'y a pas d'antécédent de dépression ou alors on a la possibilité de mesurer et de contrôler pour la sévérité de la dépression. Ce devis permettra aussi d'avoir accès à des variables non renseignés dans les bases de données de la RAMQ telles que le poids de la mère, son

IMC, ses habitudes de vie (tabagisme, alcool, pratique sportive) et de mieux ajuster pour ces variables dans les analyses.

Un quatrième axe de recherche pourrait explorer l'efficacité combinée des méthodes pharmacologiques et non pharmacologiques durant la grossesse en utilisant aussi bien les bases de données médico-administratives que des études de terrain basées sur des questionnaires.

En conclusion, l'inclusion des femmes enceintes dans les ECRs demeure indispensable pour avoir des résultats non biaisés et vérifier les résultats trouvés par l'approche observationnelle. Les résultats des ECRs permettront d'avoir des lignes directrices plus précises et d'optimiser le traitement des femmes enceintes. Dans le monde et plus précisément au Canada, il y a un besoin d'harmoniser le diagnostic précoce et systématique de la dépression durant la grossesse et de développer plus d'outils d'aide à la prise de décision et la prise en charge.

Chapitre 8 — Références bibliographiques

1. Dadi AF, Miller ER, Bisetegn TA, Mwanri L. Global burden of antenatal depression and its association with adverse birth outcomes: an umbrella review. *BMC Public Health*. 2020;20(1):173.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095-105.
3. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(4):698-709.
4. Chatillon O, Even C. [Antepartum depression: prevalence, diagnosis and treatment]. *Encephale*. 2010;36(6):443-51.
5. Grigoriadis S, de Camps Meschino D, Barrons E, Bradley L, Eady A, Fishell A, et al. Mood and anxiety disorders in a sample of Canadian perinatal women referred for psychiatric care. *Archives of women's mental health*. 2011;14(4):325-33.
6. Sinesi A, Maxwell M, O'Carroll R, Cheyne H. Anxiety scales used in pregnancy: systematic review. *BJPsych Open*. 2019;5(1):e5-e.
7. Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V, Rahman A, Tran T, Holton S, et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012;90(2):139-49H.
8. Fairthorne J, Hanley GE, Oberlander TF. Depressed Women of Low Socioeconomic Status Have High Numbers of Physician Visits in the Year Before Pregnancy: Implications for Care. *J Clin Med Res*. 2018;10(6):516-22.
9. Mesches GA, Wisner KL, Betcher HK. A common clinical conundrum: Antidepressant treatment of depression in pregnant women. *Seminars in perinatology*. 2020;44(3):151229-.
10. Zuckerman B, Amaro H, Bauchner H, Cabral H. Depressive symptoms during pregnancy: Relationship to poor health behaviors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989;160(5, Part 1):1107-11.
11. Chan J, Natekar A, Einarson A, Koren G. Risks of untreated depression in pregnancy. *Canadian Family Physician*. 2014;60(3):242-3.
12. Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L, et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2016;73(8):826-37.
13. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(10):1012-24.
14. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis C-L, Koren G, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal

- outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(4):e321-41.
15. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9606):75-84.
 16. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *The New England journal of medicine*. 1985;312(2):82-90.
 17. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1).
 18. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *General hospital psychiatry*. 2009;31(5):403-13.
 19. Milgrom J, Gemmill AW. Screening for perinatal depression. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2014;28(1):13-23.
 20. Flynn HA, Blow FC, Marcus SM. Rates and predictors of depression treatment among pregnant women in hospital-affiliated obstetrics practices. *General hospital psychiatry*. 2006;28(4):289-95.
 21. Ko JY, Farr SL, Dietz PM, Robbins CL. Depression and treatment among U.S. pregnant and nonpregnant women of reproductive age, 2005-2009. *Journal of women's health (2002)*. 2012;21(8):830-6.
 22. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2016;61(9):540-60.
 23. Canada S. Santé mentale maternelle au Canada, 2018-2019. 2019.
 24. Huybrechts KF, Palmsten K, Mogun H, Kowal M, Avorn J, Setoguchi-Iwata S, et al. National trends in antidepressant medication treatment among publicly insured pregnant women. *General hospital psychiatry*. 2013;35(3):265-71.
 25. McDonagh MS, Matthews A, Phillipi C, Romm J, Peterson K, Thakurta S, et al. Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(3):526-34.
 26. Finer LB, Zolna MR. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008-2011. *The New England journal of medicine*. 2016;374(9):843-52.
 27. Aztlan-James EA, McLemore M, Taylor D. Multiple Unintended Pregnancies in U.S. Women: A Systematic Review. *Women's health issues : official publication of the Jacobs Institute of Women's Health*. 2017;27(4):407-13.
 28. Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sorensen MJ, Olsen J, Christensen J, et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. *PloS one*. 2013;8(8):e72095.
 29. Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L, Pell JP, Mackay DF, Fleming M, et al. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes: a systematic review. *J Hypertens*. 2017;35(11):2123-37.
 30. Youash S, Sharma V. Depression, Antidepressants and Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. *Curr Drug Saf*. 2019;14(2):102-8.

31. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Patorno E, Gopalakrishnan C, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Jama*. 2015;313(21):2142-51.
32. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2014;348:f6932.
33. Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet E, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *British journal of clinical pharmacology*. 2016.
34. Forsberg L, Navér L, Gustafsson LL, Wide K. Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants--clinical monitoring using Neonatal Abstinence Score. *PloS one*. 2014;9(11):e111327.
35. Halvorsen A, Hesel B, Østergaard SD, Danielsen AA. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and development of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(6):493-507.
36. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Berard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA pediatrics*. 2016;170(2):117-24.
37. Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunskey Y, Gomes T, Vigod SN. Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children. *Jama*. 2017;317(15):1544-52.
38. Andalib S, Emamhadi MR, Yousefzadeh-Chabok S, Shakouri SK, Høiland-Carlsen PF, Vafae MS, et al. Maternal SSRI exposure increases the risk of autistic offspring: A meta-analysis and systematic review. *Eur Psychiatry*. 2017;45:161-6.
39. Kobayashi T, Matsuyama T, Takeuchi M, Ito S. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2016;65:170-8.
40. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2016;66:31-43.
41. Boukhris T, Sheehy O, Berard A. Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2017;31(4):363-73.
42. Uguz F. Maternal Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review of the Current Literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(3):254-9.
43. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC medicine*. 2018;16(1):6.
44. Gadot Y, Koren G. The use of antidepressants in pregnancy: focus on maternal risks. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2015;37(1):56-63.
45. Ramos E, Ofori B, Oraichi D, Bérard A. Antidepressant therapy during pregnancy: an insight on its potential healthcare costs. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2008;15(3):e398-410.

46. Bayrampour H, Kapoor A, Bunka M, Ryan D. The Risk of Relapse of Depression During Pregnancy After Discontinuation of Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(4).
47. Uguz F. Is There Any Association Between Use of Antidepressants and Preeclampsia or Gestational Hypertension?: A Systematic Review of Current Studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(1):72-7.
48. Bernard N, Forest J-C, Tarabulsy GM, Bujold E, Bouvier D, Giguère Y. Use of antidepressants and anxiolytics in early pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a prospective study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019;19(1):146.
49. Lupattelli A, Wood M, Lapane K, Spigset O, Nordeng H. Risk of preeclampsia after gestational exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: A study from The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017;26(10):1266-76.
50. De Vera MA, Berard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;74(2):362-9.
51. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington VA.
52. World Health O. *ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision*. 2nd ed ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
53. Kraemer HC. DSM categories and dimensions in clinical and research contexts. *International journal of methods in psychiatric research*. 2007;16(S1):S8-S15.
54. Organization. WH. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. . (1992).
55. Fellmeth G, Fazel M, Plugge E. Migration and perinatal mental health in women from low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(5):742-52.
56. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord*. 2017;219:86-92.
57. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(5 Pt 1):1071-83.
58. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr KN, Swinson T, Gartlehner G, et al. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evidence report/technology assessment (Summary)*. 2005(119):1-8.
59. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychological medicine*. 2013;43(3):471-81.
60. Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(7):805-15.
61. Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML, White IR, Fawcett JM. The Prevalence of Anxiety Disorders During Pregnancy and the Postpartum Period: A Multivariate Bayesian Meta-Analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2019;80(4):18r12527.

62. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2006;51(2):100-13.
63. Naja S, Al Kubaisi N, Singh R, Bougmiza I. Generalized and pregnancy-related anxiety prevalence and predictors among pregnant women attending primary health care in Qatar, 2018-2019. *Heliyon*. 2020;6(10):e05264-e.
64. Falah-Hassani K, Shiri R, Dennis CL. The prevalence of antenatal and postnatal co-morbid anxiety and depression: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2017;47(12):2041-53.
65. Gotlib IH, Whiffen VE, Mount JH, Milne K, Cordy NI. Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *J Consult Clin Psychol*. 1989;57(2):269-74.
66. Bowen A, Bowen R, Butt P, Rahman K, Muhajarine N. Patterns of Depression and Treatment in Pregnant and Postpartum Women. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2012;57(3):161-7.
67. Séguin L, Potvin L, St-Denis M, Loiselle J. Chronic stressors, social support, and depression during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1995;85(4):583-9.
68. Bérard A, Zhao J-P, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. 2017;7(1).
69. Fairbrother N, Janssen P, Antony MM, Tucker E, Young AH. Perinatal anxiety disorder prevalence and incidence. *Journal of Affective Disorders*. 2016;200:148-55.
70. Robert E, David H, Reeves N, Goron S, Delfosse S. Adaptation à la maternité : évolution discontinue de l'anxiété en pré- et en post-partum et valeur prédictive des différents types d'anxiété. *Devenir*. 2008;20(2):151-71.
71. Räisänen S, Lehto SM, Nielsen HS, Gissler M, Kramer MR, Heinonen S. Risk factors for and perinatal outcomes of major depression during pregnancy: a population-based analysis during 2002-2010 in Finland. *BMJ open*. 2014;4(11):e004883-e.
72. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(1):5-14.
73. Dietz PM, Williams SB, Callaghan WM, Bachman DJ, Whitlock EP, Hornbrook MC. Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies ending in live births. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(10):1515-20.
74. Patricia M. Dietz DPH, M.P.H. , Selvi B. Williams MD, M.P.H. , William M. Callaghan MD, M.P.H. , Donald J. Bachman MS, Evelyn P. Whitlock MD, M.P.H. , Mark C. Hornbrook PD. Clinically Identified Maternal Depression Before, During, and After Pregnancies Ending in Live Births. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(10):1515-20.
75. Rich-Edwards JW, Kleinman K, Abrams A, Harlow BL, McLaughlin TJ, Joffe H, et al. Sociodemographic predictors of antenatal and postpartum depressive symptoms among women in a medical group practice. *Journal of epidemiology and community health*. 2006;60(3):221-7.
76. Castro e Couto T, Cardoso MN, Brancaglioni MYM, Faria GC, Garcia FD, Nicolato R, et al. Antenatal depression: Prevalence and risk factor patterns across the gestational period. *Journal of Affective Disorders*. 2016;192:70-5.

77. Monica Maria de Jesus S, Eliana Peres Rocha Carvalho L, Denismar Alves N, Maria José C. Depression in pregnancy. Prevalence and associated factors. *Investigación y Educación en Enfermería*. 2016;34(2).
78. Horn PJ, Wuyek LA. Anxiety disorders as a risk factor for subsequent depression. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2010;14(4):244-7.
79. Sheeba B, Nath A, Metgud CS, Krishna M, Venkatesh S, Vindhya J, et al. Prenatal Depression and Its Associated Risk Factors Among Pregnant Women in Bangalore: A Hospital Based Prevalence Study. *Frontiers in Public Health*. 2019;7(108).
80. Edwards B, Galletly C, Semmler-Booth T, Dekker G. Antenatal psychosocial risk factors and depression among women living in socioeconomically disadvantaged suburbs in Adelaide, South Australia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42(1):45-50.
81. Abajobir AA, Maravilla JC, Alati R, Najman JM. A systematic review and meta-analysis of the association between unintended pregnancy and perinatal depression. *J Affect Disord*. 2016;192:56-63.
82. Bisetegn TA, Mihretie G, Muche T. Prevalence and Predictors of Depression among Pregnant Women in Debretabor Town, Northwest Ethiopia. *PloS one*. 2016;11(9):e0161108-e.
83. Jesse DE, Walcott-McQuigg J, Mariella A, Swanson MS. Risks and protective factors associated with symptoms of depression in low-income African American and Caucasian women during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2005;50(5):405-10.
84. Howard LM, Oram S, Galley H, Trevillion K, Feder G. Domestic violence and perinatal mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001452.
85. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(1):3-12.
86. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl):s176-85.
87. Molyneaux E, Poston L, Ashurst-Williams S, Howard LM. Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(4):857-67.
88. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(3):220-9.
89. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med*. 2010;170(21):1884-91.
90. Kozhimannil K, Pereira MA, Harlow BL. Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *JAMA*. 2009;301(8):842-7.
91. Gong X, Hao J, Tao F, Zhang J, Wang H, Xu R. Pregnancy loss and anxiety and depression during subsequent pregnancies: data from the C-ABC study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166(1):30-6.
92. Lorant V, Croux C, Weich S, Deliège D, Mackenbach J, Anseau M. Depression and socio-economic risk factors: 7-year longitudinal population study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2007;190:293-8.
93. Fall A, Goulet L, Vézina M. Comparative study of major depressive symptoms among pregnant women by employment status. *Springerplus*. 2013;2(1):201-.

94. Ayele TA, Azale T, Alemu K, Abdissa Z, Mulat H, Fekadu A. Prevalence and Associated Factors of Antenatal Depression among Women Attending Antenatal Care Service at Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *PloS one*. 2016;11(5):e0155125-e.
95. Chen HL, Cai JY, Zha ML, Shen WQ. Prenatal smoking and postpartum depression: a meta-analysis. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2019;40(2):97-105.
96. de Jesus Silva MM, Peres Rocha Carvalho Leite E, Alves Nogueira D, Clapis MJ. Depression in pregnancy. Prevalence and associated factors. *Investigación y Educación en Enfermería*. 2016;34:342-50.
97. The L. Screening for perinatal depression: a missed opportunity. *The Lancet*. 2016;387(10018):505.
98. Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J, Lewin G, Pottie K, Shaw E, et al. Recommendations on screening for depression in adults. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(9):775-82.
99. Thombs BD, Arthurs E, Coronado-Montoya S, Roseman M, Delisle VC, Leavens A, et al. Depression screening and patient outcomes in pregnancy or postpartum: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2014;76(6):433-46.
100. Keshavarz H, Fitzpatrick-Lewis D, Streiner DL, Maureen R, Ali U, Shannon HS, et al. Screening for depression: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2013;1(4):E159-67.
101. Health NCCfM, editor Antenatal and postnatal mental health: the NICE guideline on clinical management and service guidance2007: British Psychological Society.
102. O'Connor E, Rossom RC, Henninger M, Groom HC, Burda BU. Primary Care Screening for and Treatment of Depression in Pregnant and Postpartum Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2016;315(4):388-406.
103. Obstetricians ACo, Gynecologists, Practice CoO. Committee opinion no. 453: Screening for depression during and after pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(2 Pt 1):394.
104. Thombs BD, Saadat N, Riehm KE, Karter JM, Vaswani A, Andrews BK, et al. Consistency and sources of divergence in recommendations on screening with questionnaires for presently experienced health problems or symptoms: a comparison of recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care, UK National Screening Committee, and US Preventive Services Task Force. *BMC medicine*. 2017;15(1):150.
105. Hamel C, Lang E, Morissette K, Beck A, Stevens A, Skidmore B, et al. Screening for depression in women during pregnancy or the first year postpartum and in the general adult population: a protocol for two systematic reviews to update a guideline of the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Syst Rev*. 2019;8(1):27.
106. Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
107. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. Jama*. 1999;282(18):1737-44.
108. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.

109. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 1987;150:782-6.
110. Beck CT, Gable RK. Postpartum Depression Screening Scale: development and psychometric testing. *Nursing research.* 2000;49(5):272-82.
111. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997;12(7):439-45.
112. Levis B, McMillan D, Sun Y, He C, Rice DB, Krishnan A, et al. Comparison of major depression diagnostic classification probability using the SCID, CIDI, and MINI diagnostic interviews among women in pregnancy or postpartum: An individual participant data meta-analysis. *International journal of methods in psychiatric research.* 2019;28(4):e1803.
113. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Archives of general psychiatry.* 1992;49(8):624-9.
114. Wittchen HU. Reliability and validity studies of the WHO--Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *Journal of psychiatric research.* 1994;28(1):57-84.
115. Thombs BD, Kwakkenbos L, Levis AW, Benedetti A. Addressing overestimation of the prevalence of depression based on self-report screening questionnaires. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2018;190(2):E44-e9.
116. Levis B, Yan XW, He C, Sun Y, Benedetti A, Thombs BD. Comparison of depression prevalence estimates in meta-analyses based on screening tools and rating scales versus diagnostic interviews: a meta-research review. *BMC medicine.* 2019;17(1):65.
117. Buist A. Managing depression in pregnancy. *Aust Fam Physician.* 2000;29(7):663-7.
118. MacLennan A, Wilson D, Taylor A. The self-reported prevalence of postnatal depression. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1996;36(3):313.
119. Marcus SM, Flynn HA, Blow FC, Barry KL. Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings. *Journal of women's health (2002).* 2003;12(4):373-80.
120. Scholle SH, Haskett RF, Hanusa BH, Pincus HA, Kupfer DJ. Addressing depression in obstetrics/gynecology practice. *General hospital psychiatry.* 2003;25(2):83-90.
121. Adhikari K, Patten SB, Lee S, Metcalfe A. Risk of adverse perinatal outcomes among women with pharmacologically treated and untreated depression during pregnancy: A retrospective cohort study. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2019;33(5):323-31.
122. Fischer Fumeaux CJ, Morisod Harari M, Weisskopf E, Eap CB, Epiney M, Vial Y, et al. Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence - an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(10):949-63.
123. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004;49(11):726-35.

124. Malm H, Sourander A, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, et al. Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric Disorders: Results From Population-Based National Register Data. *The American journal of psychiatry*. 2015;172(12):1224-32.
125. Schaffir J. Consequences of Antepartum Depression. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(3):533-43.
126. Gold KJ, Dalton VK, Schwenk TL, Hayward RA. What causes pregnancy loss? Preexisting mental illness as an independent risk factor. *General hospital psychiatry*. 2007;29(3):207-13.
127. Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, Hobel C, Chiciz-Demet A, Sandman CA. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(6):737-46.
128. Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(1):25-35.
129. Pearson RM, Evans J, Kounali D, Lewis G, Heron J, Ramchandani PG, et al. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA psychiatry*. 2013;70(12):1312-9.
130. Plant DT, Pariante CM, Sharp D, Pawlby S. Maternal depression during pregnancy and offspring depression in adulthood: role of child maltreatment. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2015;207(3):213-20.
131. Preti A, Cardascia L, Zen T, Pellizzari P, Marchetti M, Favaretto G, et al. Obstetric complications in patients with depression--a population-based case-control study. *J Affect Disord*. 2000;61(1-2):101-6.
132. Teixeira JM, Fisk NM, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *Bmj*. 1999;318(7177):153-7.
133. Hu R, Li Y, Zhang Z, Yan W. Antenatal depressive symptoms and the risk of preeclampsia or operative deliveries: a meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(3):e0119018.
134. Paarlberg KM, Vingerhoets AJ, Passchier J, Dekker GA, Van Geijn HP. Psychosocial factors and pregnancy outcome: a review with emphasis on methodological issues. *J Psychosom Res*. 1995;39(5):563-95.
135. Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(4):487-90.
136. Chung TK, Lau TK, Yip AS, Chiu HF, Lee DT. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom Med*. 2001;63(5):830-4.
137. Gentile S. Suicidal mothers. *J Inj Violence Res*. 2011;3(2):90-7.
138. Pope CJ, Xie B, Sharma V, Campbell MK. A prospective study of thoughts of self-harm and suicidal ideation during the postpartum period in women with mood disorders. *Archives of women's mental health*. 2013;16(6):483-8.
139. Howard LM, Flach C, Mehay A, Sharp D, Tylee A. The prevalence of suicidal ideation identified by the Edinburgh Postnatal Depression Scale in postpartum women in

- primary care: findings from the RESPOND trial. *BMC pregnancy and childbirth*. 2011;11:57.
140. Kauppi A, Kumpulainen K, Vanamo T, Merikanto J, Karkola K. Maternal depression and filicide-case study of ten mothers. *Archives of women's mental health*. 2008;11(3):201-6.
141. Barr JA, Beck CT. Infanticide secrets: qualitative study on postpartum depression. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2008;54(12):1716-7.e5.
142. Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *General hospital psychiatry*. 2004;26(4):289-95.
143. Field T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review. *Infant Behav Dev*. 2010;33(1):1-6.
144. Figueiredo B, Canário C, Field T. Breastfeeding is negatively affected by prenatal depression and reduces postpartum depression. *Psychological medicine*. 2014;44(5):927-36.
145. Fairlie TG, Gillman MW, Rich-Edwards J. High pregnancy-related anxiety and prenatal depressive symptoms as predictors of intention to breastfeed and breastfeeding initiation. *Journal of women's health (2002)*. 2009;18(7):945-53.
146. Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(4):320-7.
147. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):588-603.
148. Sockol LE. A systematic review and meta-analysis of interpersonal psychotherapy for perinatal women. *J Affect Disord*. 2018;232:316-28.
149. Sockol LE. A systematic review of the efficacy of cognitive behavioral therapy for treating and preventing perinatal depression. *J Affect Disord*. 2015;177:7-21.
150. Sockol LE, Epperson CN, Barber JP. A meta-analysis of treatments for perinatal depression. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(5):839-49.
151. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PloS one*. 2014;9(4):e93870.
152. Molyneaux E, Trevillion K, Howard LM. Antidepressant treatment for postnatal depression. *JAMA*. 2015;313(19):1965-6.
153. Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2016;81(4):589-604.
154. Walton GD, Ross LE, Stewart DE, Grigoriadis S, Dennis CL, Vigod S. Decisional conflict among women considering antidepressant medication use in pregnancy. *Archives of women's mental health*. 2014;17(6):493-501.
155. Vigod SN, Hussain-Shamsy N, Stewart DE, Grigoriadis S, Metcalfe K, Oberlander TF, et al. A patient decision aid for antidepressant use in pregnancy: Pilot randomized controlled trial. *J Affect Disord*. 2019;251:91-9.

156. Khalifeh H, Molyneaux E, Brauer R, Vigod S, Howard LM. Patient decision aids for antidepressant use in pregnancy: a pilot randomised controlled trial in the UK. *BJGP Open*. 2019;3(4).
157. Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, et al. Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016;14(2):229-43.
158. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Høie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Archives of women's mental health*. 2015;18(1):1-39.
159. Kim DR, Wang E, McGeehan B, Snell J, Ewing G, Iannelli C, et al. Randomized controlled trial of transcranial magnetic stimulation in pregnant women with major depressive disorder. *Brain Stimul*. 2019;12(1):96-102.
160. Bais B, Kamperman AM, van der Zwaag MD, Dieleman GC, Harmsen van der Vliet-Torij HW, Bijma HH, et al. Bright light therapy in pregnant women with major depressive disorder: study protocol for a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):381.
161. Poyatos-León R, García-Hermoso A, Sanabria-Martínez G, Álvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V. Effects of exercise-based interventions on postpartum depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Birth*. 2017;44(3):200-8.
162. Nakamura A, van der Waerden J, Melchior M, Bolze C, El-Khoury F, Pryor L. Physical activity during pregnancy and postpartum depression: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019;246:29-41.
163. Dennis CL, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(2):Cd001134.
164. Dennis CL, Hodnett E. Psychosocial and psychological interventions for treating postpartum depression. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):Cd006116.
165. Stamou G, García-Palacios A, Botella C. Cognitive-Behavioural therapy and interpersonal psychotherapy for the treatment of post-natal depression: a narrative review. *BMC Psychol*. 2018;6(1):28.
166. Pettman D, O'Mahen H, Skoog Svanberg A, von Essen L, Axfors C, Blomberg O, et al. Effectiveness and acceptability of cognitive-behavioural therapy based interventions for maternal peripartum depression: a systematic review, meta-analysis and thematic synthesis protocol. *BMJ Open*. 2019;9(12):e032659.
167. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10128):1357-66.
168. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM. Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population. *Journal of clinical pharmacology*. 2011;51(2):264-70.
169. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):544.e1-5.
170. Bakker MK, Kolling P, van den Berg PB, de Walle HE, de Jong van den Berg LT. Increase in use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy during the last

- decade, a population-based cohort study from the Netherlands. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65(4):600-6.
171. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, et al. Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nation-wide cohort study. *PloS one*. 2013;8(4):e63034.
 172. Margulis AV, Kang EM, Hammad TA. Patterns of prescription of antidepressants and antipsychotics across and within pregnancies in a population-based UK cohort. *Maternal and child health journal*. 2014;18(7):1742-52.
 173. Petersen I, Gilbert RE, Evans SJ, Man SL, Nazareth I. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(7):979-85.
 174. Zoega H, Kieler H, Norgaard M, Furu K, Valdimarsdottir U, Brandt L, et al. Use of SSRI and SNRI Antidepressants during Pregnancy: A Population-Based Study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *PloS one*. 2015;10(12):e0144474.
 175. Ramos É, Oraichi D, Rey É, Blais L, Bérard A. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(9):1055-64.
 176. Leong C, Raymond C, Chateau D, Dahl M, Alessi-Severini S, Falk J, et al. Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry*. 2017;62(8):543-50.
 177. Smolina K, Hanley GE, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan S. Trends and Determinants of Prescription Drug Use during Pregnancy and Postpartum in British Columbia, 2002–2011: A Population-Based Cohort Study. *PloS one*. 2015;10(5):e0128312.
 178. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):194.e1-5.
 179. Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:242.
 180. Meunier MR, Bennett IM, Coco AS. Use of antidepressant medication in the United States during pregnancy, 2002-2010. *Psychiatr Serv*. 2013;64(11):1157-60.
 181. Wichman CL, Fothergill A, Moore KM, Lang TR, Heise RH, Jr., Watson WJ. Recent trends in selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):714-6.
 182. Sun Y, Dreier JW, Liu X, Glejsted Ingstrup K, Maegbaek ML, Munk-Olsen T, et al. Trend of antidepressants before, during, and after pregnancy across two decades-A population-based study. *Brain Behav*. 2019;9(11):e01441.
 183. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2011;91(3):142-52.
 184. Andrade SE, Reichman ME, Mott K, Pitts M, Kieswetter C, Dinatale M, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in women delivering liveborn infants and other women of child-bearing age within the U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program. *Archives of women's mental health*. 2016;19(6):969-77.

185. Ververs T, Kaasenbrood H, Visser G, Schobben F, de Jong-van den Berg L, Egberts T. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *European journal of clinical pharmacology*. 2006;62(10):863-70.
186. Charlton RA, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville AJ, Hansen AV, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015;122(7):1010-20.
187. Molenaar NM, Lambregtse-van den Berg MP, Bonsel GJ. Dispensing patterns of selective serotonin reuptake inhibitors before, during and after pregnancy: a 16-year population-based cohort study from the Netherlands. *Archives of women's mental health*. 2020;23(1):71-9.
188. Pahuja S. PIH9 - Prevalence And Predictor Of Antidepressants Use During Pregnancy In The Us: An Nhanes Study. *Value in Health*. 2015;18(3):A105.
189. Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boselli C. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(18):2985-3008.
190. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. Les différentes familles d'antidépresseurs. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55(561, Supplement):1-10.
191. Lôo H, Galinowski A, Poirier MF, Chauchot F, Hartmann F, Krebs MO, et al. Antidépresseurs. Classifications. *EMC - Psychiatrie*. 2004;1(4):246-54.
192. Kielholz P, Battegay R. [Treatment of depressive states with special consideration of tofranil, a new antidepressant]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1958;88(31):763-7.
193. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *The BMJ*. 2009;339:b2880.
194. Etienne-Selloum N, Faure S. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique: *Sciences du médicament: Elsevier Masson*; 2015.
195. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Eguale T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *Bmj*. 2017;356:j603.
196. Graham RK, Tavella G, Parker GB. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the psychotropic drug management of bipolar disorder during the perinatal period? *J Affect Disord*. 2018;228:216-21.
197. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):S1.
198. Nillni YI, Mehralizade A, Mayer L, Milanovic S. Treatment of depression, anxiety, and trauma-related disorders during the perinatal period: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2018;66:136-48.
199. Källén B, Reis M. Ongoing Pharmacological Management of Chronic Pain in Pregnancy. *Drugs*. 2016;76(9):915-24.
200. Chaudhry SK, Susser LC. Considerations in Treating Insomnia During Pregnancy: A Literature Review. *Psychosomatics*. 2018;59(4):341-8.
201. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;5(5):Cd010753.

202. Gentile S. Drug treatment for mood disorders in pregnancy. *Current opinion in psychiatry*. 2011;24(1):34-40.
203. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121(12):1471-81.
204. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry*. 2009;54(4):242-6.
205. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Jensen JK, Afzal S, et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(3).
206. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ*. 2015;350.
207. Nordeng H, van Gelder MM, Spigset O, Koren G, Einarson A, Eberhard-Gran M. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):186-94.
208. Gao SY, Wu QJ, Sun C, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC medicine*. 2018;16(1):205.
209. Kang HH, Ahn KH, Hong SC, Kwon BY, Lee EH, Lee JS, et al. Association of citalopram with congenital anomalies: A meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(2):145-53.
210. Selmer R, Haglund B, Furu K, Andersen M, Nørgaard M, Zoëga H, et al. Individual-based versus aggregate meta-analysis in multi-database studies of pregnancy outcomes: the Nordic example of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(10):1160-9.
211. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(11):1002-12.
212. Grigoriadis S, Graves L, Peer M, Mamisashvili L, Dennis CL, Vigod SN, et al. Benzodiazepine Use During Pregnancy Alone or in Combination With an Antidepressant and Congenital Malformations: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(4).
213. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Rates of spontaneous and therapeutic abortions following use of antidepressants in pregnancy: results from a large prospective database. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2009;31(5):452-6.
214. Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010;182(10):1031-7.
215. Hemels ME, Einarson A, Koren G, Lanctôt KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):803-9.

216. Nikfar S, Rahimi R, Hendoiee N, Abdollahi M. Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: A systematic review and updated meta-analysis. *Daru*. 2012;20(1):75.
217. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, Vonderporten EH, Roerecke M, Rehm J, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2013;70(4):436-43.
218. Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(10):949-54.
219. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):961-6.
220. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(2):173-6.
221. Nörby U, Forsberg L, Wide K, Sjörs G, Winbladh B, Källén K. Neonatal Morbidity After Maternal Use of Antidepressant Drugs During Pregnancy. *Pediatrics*. 2016;138(5).
222. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *The New England journal of medicine*. 2006;354(6):579-87.
223. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(11):1104-12.
224. Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1241-8.
225. Jiang HY, Peng CT, Zhang X, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the children: a meta-analysis of cohort studies. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2018;125(9):1077-84.
226. Man KKC, Chan EW, Ip P, Coghill D, Simonoff E, Chan PKL, et al. Prenatal antidepressant exposure and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;86:1-11.
227. Joseph KS, Sheehy O, Mehrabadi A, Urquia ML, Hutcheon JA, Kramer M, et al. Can drug effects explain the recent temporal increase in atonic postpartum haemorrhage? *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2015;29(3):220-31.
228. Lupattelli A, Spigset O, Koren G, Nordeng H. Risk of vaginal bleeding and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(1):143-8.
229. Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN. The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):230-4.

230. Kim DR, Pinheiro E, Luther JF, Eng HF, Dills JL, Wisniewski SR, et al. Is third trimester serotonin reuptake inhibitor use associated with postpartum hemorrhage? *Journal of psychiatric research*. 2016;73:79-85.
231. Bruning AH, Heller HM, Kieviet N, Bakker PC, de Groot CJ, Dolman KM, et al. Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189:38-47.
232. Jiang HY, Xu LL, Li YC, Deng M, Peng CT, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*. 2016;83:160-7.
233. Huybrechts KF, Bateman BT, Pawar A, Bessette LG, Mogun H, Levin R, et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study. *Bmj*. 2020;368:m237.
234. Guan HB, Wei Y, Wang LL, Qiao C, Liu CX. Prenatal Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Associated Risk for Gestational Hypertension and Preeclampsia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of women's health (2002)*. 2018;27(6):791-800.
235. Palmsten K, Chambers CD, Wells A, Bandoli G. Patterns of prenatal antidepressant exposure and risk of preeclampsia and postpartum haemorrhage. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2020.
236. Basri NI, Mahdy ZA, Ahmad S, Abdul Karim AK, Shan LP, Abdul Manaf MR, et al. The World Health Organization (WHO) versus The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) diagnostic criteria of gestational diabetes mellitus (GDM) and their associated maternal and neonatal outcomes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;34(1).
237. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current diabetes reports*. 2016;16(1):7.
238. Canada PHAo. Maternal diabetes in Canada fact sheet. 2016 [Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/maternal-diabetes-canada.html>]. .
239. Yeung RO, Savu A, Kinniburgh B, Lee L, Dzakpasu S, Nelson C, et al. Prevalence of gestational diabetes among Chinese and South Asians: A Canadian population-based analysis. *Journal of diabetes and its complications*. 2017;31(3):529-36.
240. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in Incidence of Diabetes in Pregnancy and Serious Perinatal Outcomes: A Large, Population-Based Study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes care*. 2014;37(6):1590.
241. Québec Aodgd. Diabète gestationnel [Available from: <http://www.gynecoquebec.com/sante-femme/diabete-gestationnel/11-diabete-gestationnel.html>].
242. Guedj AM. Quand dépister le diabète gestationnel ? *JGYN Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction: Supplement 2*. 2010;39(8):S214-S9.
243. Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? *Diabetologia*. 2016;59(7):1385-90.
244. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162.

245. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic Correlates of the Increasing Trend in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Between 1995 and 2005. *Diabetes care*. 2008;31(12):2288.
246. Hedderon MM, Darbinian JA, Ferrara A. Disparities in the risk of gestational diabetes by race-ethnicity and country of birth. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2010;24(5):441-8.
247. Savitz DA, Janevic TM, Engel SM, Kaufman JS, Herring AH. Ethnicity and gestational diabetes in New York City, 1995–2003. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(8):969-78.
248. Janghorbani M, Stenhouse EA, Jones RB, Millward BA. Is neighbourhood deprivation a risk factor for gestational diabetes mellitus? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(3):313-7.
249. Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, Hills E, Soim A, Zhu M, et al. Racial Disparity in Hypertensive Disorders of Pregnancy in New York State: A 10-Year Longitudinal Population-Based Study. *American Journal of Public Health*. 2007;97(1):163-70.
250. Bo S, Menato G, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, Repetti E, et al. Low socioeconomic status as a risk factor for gestational diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2002;28(2):139-40.
251. Tian Y, Shen L, Wu J, Chen W, Yuan J, Yang H, et al. Parity and the Risk of Diabetes Mellitus among Chinese Women: A Cross-Sectional Evidence from the Tongji-Dongfeng Cohort Study. *PloS one*. 2014;9(8):e104810.
252. Egeland GM, Irgens LM. Is a multiple birth pregnancy a risk factor for gestational diabetes? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2001;185(5):1275-6.
253. Henderson CE, Scarpelli S, LaRosa D, Divon MY. Assessing the risk of gestational diabetes in twin gestation. *Journal of the National Medical Association*. 1995;87(10):757.
254. Sivan E, Maman E, Homko CJ, Lipitz S, Cohen S, Schiff E. Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(1):91-4.
255. Corrado F, Caputo F, Facciola G, Mancuso A. Gestational Glucose Intolerance in Multiple Pregnancy. *Diabetes care*. 2003;26(5):1646.
256. Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, Goyert G, Bronsteen R, Wright D, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(4):912-4.
257. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama*. 1997;278(13):1078-83.
258. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Barón A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *Jama*. 2002;287(19):2534-41.
259. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2007;30(8):2070-6.
260. Larrabure-Torrealva GT, Martinez S, Luque-Fernandez MA, Sanchez SE, Mascaro PA, Ingar H, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus: findings from a universal screening feasibility program in Lima, Peru. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018;18(1):303.

261. Moosazadeh M, Asemi Z, Lankarani KB, Tabrizi R, Maharlouei N, Naghibzadeh-Tahami A, et al. Family history of diabetes and the risk of gestational diabetes mellitus in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S99-s104.
262. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):467.e1-6.
263. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and Risk Factors for Recurrence of Gestational Diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(4):659.
264. Bar-Zeev Y, Haile ZT, Chertok IA. Association Between Prenatal Smoking and Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 2020;135(1):91-9.
265. Wang JW, Cao SS, Hu RY, Wang M. Association between cigarette smoking during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2020;33(5):758-67.
266. Xiong X, Saunders L, Wang F, Demianczuk N. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2001;75(3):221-8.
267. Poel Y, Hummel P, Lips P, Stam F, Van Der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*. 2012;23(5):465-9.
268. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;293(5):959-66.
269. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673-83.
270. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):558.e1-6.
271. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:56.
272. Mills G, Badeghiesh A, Suarhana E, Baghlaf H, Dahan MH. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. *Human Reproduction*. 2020;35(7):1666-74.
273. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *The New England journal of medicine*. 2000;342(13):905-12.
274. Kuti EL, Baker WL, White CM. The development of new-onset type 2 diabetes associated with choosing a calcium channel blocker compared to a diuretic or beta-blocker. *Current medical research and opinion*. 2007;23(6):1239-44.
275. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive Therapy and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(13):969-70.
276. Natamba BK, Namara AA, Nyirenda MJ. Burden, risk factors and maternal and offspring outcomes of gestational diabetes mellitus (GDM) in sub-Saharan Africa (SSA): a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019;19(1):450.

277. Wang G, Murphy VE, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2014;27(9):934-42.
278. Baribeau V, Beauchesne MF, Rey E, Forget A, Blais L. The use of asthma controller medications during pregnancy and the risk of gestational diabetes. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2016;138(6):1732-3.e6.
279. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstetrics and gynecology.* 2006;108(5):1200-7.
280. Dempsey JC, Butler CL, Sorensen TK, Lee IM, Thompson ML, Miller RS, et al. A case-control study of maternal recreational physical activity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2004;66(2):203-15.
281. Zhang C, Ning Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. *The American journal of clinical nutrition.* 2011;94(6 Suppl):1975s-9s.
282. Zhang C, Sundaram R, Maisog J, Calafat AM, Barr DB, Buck Louis GM. A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals and the risk of gestational diabetes. *Fertility and sterility.* 2015;103(1):184-9.
283. Rahman ML, Zhang C, Smarr MM, Lee S, Honda M, Kannan K, et al. Persistent organic pollutants and gestational diabetes: A multi-center prospective cohort study of healthy US women. *Environ Int.* 2019;124:249-58.
284. Schwartz N, Green MS, Yefet E, Nachum Z. Modifiable risk factors for gestational diabetes recurrence. *Endocrine.* 2016;54(3):714-22.
285. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World journal of diabetes.* 2015;6(3):481.
286. Mitanchez D. Complications foetales et néonatales du diagnostic gestationnel : mortalité périnatale, malformations congénitales, macrosomie, dystocie des épaules, traumatisme obstétrical, complications néonatales. *JGYN Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction: Supplement 2.* 2010;39(8):S189-S99.
287. Burguet A. Conséquences à long terme d'une exposition foetale au diabète gestationnel. *Journal de gynécologie, obstetrique et biologie de la reproduction.* 2010;39(8):322-37.
288. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia.* 2016;59(7):1396-9.
289. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. Complications maternelles du diabète gestationnel. *JGYN Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction: Supplement 2.* 2010;39(8):S171-S88.
290. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine.* 2008;358(19):1991-2002.

291. Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6 Pt 1):1667-72.
292. O'Sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes.* 1964;13:278-85.
293. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care.* 2010;33(3):676-82.
294. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clinical chemistry.* 2013;59(9):1310-21.
295. (12) Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes care.* 2015;38 Suppl:S77-9.
296. Stuart-Parrigon K, Stuart S. Perinatal depression: an update and overview. *Current psychiatry reports.* 2014;16(9):468.
297. O'Hara M, Swain A. Rates and risk of postpartum depression-a meta-analysis. *International Review of Psychiatry.* 1996;8:37 - 54.
298. 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. *British medical bulletin.* 2012;101:57-79.
299. Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K, Rezaeian S. Trends of Postpartum Depression in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis 2013. 291029 p.
300. Ko JY, Rockhill KM, Tong VT, Morrow B, Farr SL. Trends in Postpartum Depressive Symptoms - 27 States, 2004, 2008, and 2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2017;66(6):153-8.
301. Savitz DA, Stein CR, Ye F, Kellerman L, Silverman M. The epidemiology of hospitalized postpartum depression in New York State, 1995-2004. *Annals of epidemiology.* 2011;21(6):399-406.
302. Xu F, Sullivan EA, Li Z, Burns L, Austin M-P, Slade T. The increased trend in mothers' hospital admissions for psychiatric disorders in the first year after birth between 2001 and 2010 in New South Wales, Australia. *BMC women's health.* 2014;14:119.
303. Hahn-Holbrook J, Cornwell-Hinrichs T, Anaya I. Economic and Health Predictors of National Postpartum Depression Prevalence: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-Regression of 291 Studies from 56 Countries. *Front Psychiatry.* 2017;8:248.
304. Shorey S, Chee CYI, Ng ED, Chan YH, Tam WWS, Chong YS. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research.* 2018;104:235-48.
305. Leahy-Warren P, McCarthy G. Postnatal depression: prevalence, mothers' perspectives, and treatments. *Arch Psychiatr Nurs.* 2007;21(2):91-100.
306. Goodman JH. Paternal postpartum depression, its relationship to maternal postpartum depression, and implications for family health. *J Adv Nurs.* 2004;45(1):26-35.
307. Goodman J. Postpartum depression beyond the early postpartum period. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing.* 2004;33:410 - 20.
308. Hutchens BF, Kearney J. Risk Factors for Postpartum Depression: An Umbrella Review. *J Midwifery Womens Health.* 2020;65(1):96-108.
309. Beck CT. A meta-analysis of predictors of postpartum depression. *Nursing research.* 1996;45(5):297-303.

310. Beck CT. Revision of the postpartum depression predictors inventory. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG*. 2002;31(4):394-402.
311. Delahaije DH, Dirksen CD, Peeters LL, Smits LJ. Anxiety and depression following preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. A systematic review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013;92(7):746-61.
312. Pilkington PD, Milne LC, Cairns KE, Lewis J, Whelan TA. Modifiable partner factors associated with perinatal depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;178:165-80.
313. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9956):1775-88.
314. Katon W, Russo J, Gavin A. Predictors of postpartum depression. *Journal of women's health (2002)*. 2014;23(9):753-9.
315. Stewart DE, Robertson, E., Dennis, C-L., Grace, S.L., & Wallington, T. Postpartum depression: Literature review of risk factors and interventions. (2003).
316. Stewart DE, Vigod SN. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics. *Annu Rev Med*. 2019;70:183-96.
317. Bottino MN, Nadanovsky P, Moraes CL, Reichenheim ME, Lobato G. Reappraising the relationship between maternal age and postpartum depression according to the evolutionary theory: Empirical evidence from a survey in primary health services. *Journal of Affective Disorders*. 2012;142(1-3):219-24.
318. Kozinszky Z, Dudas R, Csator dai S, Devosa I, Tóth É, Szabó D, et al. Social dynamics of postpartum depression: a population-based screening in South-Eastern Hungary. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2011;46(5):413-23.
319. Sword W, Landy CK, Thabane L, Watt S, Krueger P, Farine D, et al. Is mode of delivery associated with postpartum depression at 6 weeks: a prospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(8):966-77.
320. Muraca GM, Joseph KS. The association between maternal age and depression. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(9):803-10.
321. Nunes A, Phipps M. Postpartum Depression in Adolescent and Adult Mothers: Comparing Prenatal Risk Factors and Predictive Models. *Maternal and child health journal*. 2013;17(6):1071-9.
322. Davey H, Tough S, Adair C, Benzies K. Risk Factors for Sub-Clinical and Major Postpartum Depression Among a Community Cohort of Canadian Women. *Maternal and child health journal*. 2008.
323. Lanes A, Kuk J, Tamim H. Prevalence and characteristics of Postpartum Depression symptomatology among Canadian women: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2011;11(1):302.
324. Barakat S, Martinez D, Thomas M, Handley M. What do we know about gestational diabetes mellitus and risk for postpartum depression among ethnically diverse low-income women in the USA? *Archives of women's mental health*. 2014;17(6):587-92.
325. Sundaram S, Harman JS, Cook RL. Maternal Morbidities and Postpartum Depression: An Analysis Using the 2007 and 2008 Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. *Women's Health Issues*. 2014;24(4):e381-e8.

326. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(10):991-7.
327. H. Bjørk M, Veiby G, A. Engelsen B, Gilhus NE. Depression and anxiety during pregnancy and the postpartum period in women with epilepsy: A review of frequency, risks and recommendations for treatment. *Seizure*. 2015;28:39-45.
328. Kendall-Tackett KA. *Depression in new mothers: Causes, consequences and treatment alternatives*: Taylor & Francis; 2016.
329. Figueira P, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA, Neves FS, Corrêa H. Postpartum depression and comorbid disorders: Frequency and relevance to clinical management. *Archives of women's mental health*. 2009;12(6):451.
330. Walmer R, Huynh J, Wenger J, Ankers E, Mantha AB, Ecker J, et al. Mental health disorders subsequent to gestational diabetes mellitus differ by race/ethnicity. *Depression and anxiety*. 2015;32(10):774-82.
331. Nicklas JM, Miller LJ, Zera CA, Davis RB, Levkoff SE, Seely EW. Factors associated with depressive symptoms in the early postpartum period among women with recent gestational diabetes mellitus. *Maternal and child health journal*. 2013;17(9):1665-72.
332. Sit D, Luther J, Buysse D, Dills JL, Eng H, Okun M, et al. Suicidal ideation in depressed postpartum women: associations with childhood trauma, sleep disturbance and anxiety. *Journal of psychiatric research*. 2015;66:95-104.
333. Dennis CL, McQueen K. Does maternal postpartum depressive symptomatology influence infant feeding outcomes? *Acta paediatrica*. 2007;96(4):590-4.
334. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology*. 2013;9:379-407.
335. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *The Lancet*. 2014;384(9956):1800-19.
336. Grace SL, Evindar A, Stewart D. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. *Archives of women's mental health*. 2003;6(4):263-74.
337. Ban L, Gibson JE, West J, Tata LJ. Association between perinatal depression in mothers and the risk of childhood infections in offspring: a population-based cohort study. *BMC public health*. 2010;10(1):799.
338. Ertel KA, Koenen KC, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Antenatal and postpartum depressive symptoms are differentially associated with early childhood weight and adiposity. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2010;24(2):179-89.
339. Gress-Smith JL, Luecken LJ, Lemery-Chalfant K, Howe R. Postpartum depression prevalence and impact on infant health, weight, and sleep in low-income and ethnic minority women and infants. *Maternal and child health journal*. 2012;16(4):887-93.
340. Lieb R, Isensee B, Höfler M, Pfister H, Wittchen H-U. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Archives of general psychiatry*. 2002;59(4):365-74.
341. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Pilowsky D, Verdelli H. Offspring of depressed parents: 20 years later. *American journal of Psychiatry*. 2006;163(6):1001-8.

342. Barry TJ, Murray L, Fearon RP, Moutsiana C, Cooper P, Goodyer IM, et al. Maternal postnatal depression predicts altered offspring biological stress reactivity in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;52:251-60.
343. Toohey J. Depression during pregnancy and postpartum. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(3):788-97.
344. Walker LO, Gao J, Xie B. Postpartum Psychosocial and Behavioral Health: A Systematic Review of Self-Administered Scales Validated for Postpartum Women in the United States. *Women's health issues : official publication of the Jacobs Institute of Women's Health*. 2015;25(5):586-600.
345. Deligiannidis KM, Freeman MP. Complementary and alternative medicine therapies for perinatal depression. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(1):85-95.
346. Leader LD, O'Connell M, VandenBerg A. Brexanolone for postpartum depression: clinical evidence and practical considerations. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;39(11):1105-12.
347. Zheng W, Cai D-B, Sim K, Ungvari GS, Peng X-J, Ning Y-P, et al. Brexanolone for postpartum depression: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychiatry research*. 2019;279:83-9.
348. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenber R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, 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.
349. Burcu M, Zito JM, Safer DJ, Magder LS, dosReis S, Shaya FT, et al. Association of Antidepressant Medications With Incident Type 2 Diabetes Among Medicaid-Insured Youths. *JAMA pediatrics*. 2017;171(12):1200-7.
350. Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychological medicine*. 2010;40(10):1723-33.
351. Wartko PD, Weiss NS, Enquobahrie DA, Chan KG, Stephenson-Famy A, Mueller BA, et al. Antidepressant continuation in pregnancy and risk of gestational diabetes. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2019;28(9):1194-203.
352. Rubin RR, Ma Y, Peyrot M, Marrero DG, Price DW, Barrett-Connor E, et al. Antidepressant Medicine Use and Risk of Developing Diabetes During the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes care*. 2010;33(12):2549-51.
353. Frisard C, Gu X, Whitcomb B, Ma Y, Pekow P, Zorn M, et al. Marginal structural models for the estimation of the risk of Diabetes Mellitus in the presence of elevated depressive symptoms and antidepressant medication use in the Women's Health Initiative observational and clinical trial cohorts. *BMC endocrine disorders*. 2015;15(1):56.
354. Yoon JM, Cho EG, Lee HK, Park SM. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Korean journal of family medicine*. 2013;34(4):228-40.
355. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2013;29(4):273-84.
356. Salvi V, Grua I, Cerveri G, Mencacci C, Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users - A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(7):e0182088.

357. Wisner KL, Wheeler SB. Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45(12):1191-6.
358. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa BH, Findling RL, Rapport D. Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(2):82-6.
359. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa BH, Piontek CM, Findling RL. Prevention of postpartum depression: a pilot randomized clinical trial. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(7):1290-2.
360. Yonkers KA, Gotman N, Smith MV, Forray A, Belanger K, Brunetto WL, et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2011;22(6):848-54.
361. Cohen LS, Altschuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *Jama*. 2006;295(5):499-507.
362. Kimmel M, Hess E, Roy PS, Palmer JT, Meltzer-Brody S, Meuchel JM, et al. Family history, not lack of medication use, is associated with the development of postpartum depression in a high-risk sample. *Archives of women's mental health*. 2015;18(1):113-21.
363. Lupattelli A, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Moretti ME, Drozd M, Panchaud A, et al. Self-reported perinatal depressive symptoms and postnatal symptom severity after treatment with antidepressants in pregnancy: a cross-sectional study across 12 European countries using the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Clinical Epidemiology*. 2018;10:655-69.
364. Pope CJ, Sharma V, Sommerdyk C, Mazmanian D. Antidepressants and recurrence of depression in the postpartum period. *Archives of women's mental health*. 2018;21(6):821-8.
365. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Gorgui J, Bernatsky S, de Moura CS, et al. Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2019;191(7):E179-e87.
366. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008;17(4):345-53.
367. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Chambers C, Roth M, Bozzo P, et al. Impact of antidepressant use, discontinuation, and dosage modification on maternal depression during pregnancy. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2019;29(7):803-12.
368. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):795.e1-.e12.
369. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Success of smoking cessation interventions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2016.
370. Sommet A, Pariente A. Methods in pharmacoepidemiology. *Therapie*. 2019;74(2):187-97.
371. Zhao JP, Sheehy O, Gorgui J, Berard A. Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth defects research*. 2017;109(6):423-31.

372. Fiest KM, Jette N, Quan H, St. Germaine-Smith C, Metcalfe A, Patten SB, et al. Systematic review and assessment of validated case definitions for depression in administrative data. *BMC Psychiatry*. 2014;14:289.
373. Appendix B: Glossary. *Textbook of Pharmacoepidemiology* 2013. p. 435-44.
374. agresti a. *categorical data analysis*. new york nj: wiley, inc. 1990. 1-576.
375. Vandenbroucke JP, Pearce N. Case-control studies: basic concepts. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41(5):1480-9.
376. Essebag V, Genest J, Jr., Suissa S, Pilote L. The nested case-control study in cardiology. *American Heart Journal*. 146(4):581-90.
377. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Medical Research Methodology*. 2005;5(1):5.
378. Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, Keely E, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S168-83.
379. Bowker SL, Savu A, Lam NK, Johnson JA, Kaul P. Validation of administrative data case definitions for gestational diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(1):51-5.
380. Derijks HJ, Meyboom RH, Heerdink ER, De Koning FH, Janknegt R, Lindquist M, et al. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. *European journal of clinical pharmacology*. 2008;64(5):531-8.
381. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *The American journal of psychiatry*. 2009;166(5):591-8.
382. Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *International journal of clinical pharmacy*. 2011;33(3):484-92.
383. Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73(1):13-22.
384. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics*. 1988;44(4):1049-60.
385. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(4):686-94.
386. Choi Y, Bishai D, Minkovitz CS. Multiple Births Are a Risk Factor for Postpartum Maternal Depressive Symptoms. *Pediatrics*. 2009;123(4):1147.
387. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate behavioral research*. 2011;46(3):399-424.
388. Stürmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *Journal of clinical epidemiology*. 2006;59(5):437-47.
389. Desai RJ, Rothman KJ, Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. A Propensity-score-based Fine Stratification Approach for Confounding Adjustment When Exposure Is Infrequent. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2017;28(2):249-57.

390. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *Bmj*. 2019;367:l5657.
391. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in medicine*. 2009;28(25):3083-107.
392. Chun L, Healy-Profitos J, Tu TM, Blaser C, Auger N. Évolution du diabète gestationnel au Québec de 1989 à 2012: rapport de surveillance: INSPQ; 2017. iii, 12 p. : p.
393. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes care*. 2013;36(10):3337-45.
394. Rothman KJ GS, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams et Wilkins ed2008.
395. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Annals of internal medicine*. 2017;167(4):268-74.
396. Wong J, Abrahamowicz M, Buckeridge DL, Tamblyn R. Assessing the accuracy of using diagnostic codes from administrative data to infer antidepressant treatment indications: a validation study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2018;27(10):1101-11.
397. Rothman KJ. No Adjustments Are Needed for Multiple Comparisons. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1990;1(1):43-6.

