

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Risques et bénéfices associés à l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse

par

Élodie Ramos

Option « Médicaments et Santé des Populations »

Faculté de pharmacie

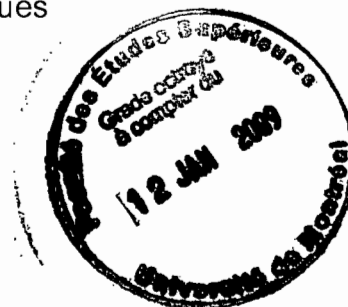
Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Docteur en philosophie (Ph.D.)

en Sciences Pharmaceutiques

Janvier 2008



© Élodie Ramos, 2008

QV
705
058
2009
V.002

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Risques et bénéfices associés à l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse

présentée par :

Élodie Ramos

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :



Lyne Lalonde, Président-rapporteur

Anick Bérard, Directeur de recherche

Jean Lachaine, Membre du jury

Robert Platt, Examineur externe

Lise Goulet, Représentante du doyen de la FES

Thèse acceptée le : 25 novembre 2008

RÉSUMÉ

Au cours de la grossesse, l'utilisation des antidépresseurs reste très controversée. À l'aide du registre de grossesses du Québec, les quatre questions de recherche suivantes ont ainsi été investiguées.

Premièrement, une étude descriptive a été réalisée afin d'évaluer la prévalence et d'identifier les déterminants d'utilisation des antidépresseurs avant, pendant et après la grossesse. Il a été constaté que l'usage des antidépresseurs diminuait considérablement au cours du premier trimestre comparativement à l'année précédant la grossesse (3.7% *versus* 6.6%, $p < .01$). En début de grossesse, plusieurs éléments associés à l'utilisation des antidépresseurs ont été identifiés, parmi lesquels le fait que la femme soit plus âgée (RC=1.07, 95% IC : 1.06, 1.07) ou encore prestataire de l'assistance-emploi *versus* adhérente (RC=1.41, 95% IC : 1.29, 1.54).

Deuxièmement, une cohorte de femmes diagnostiquées comme présentant des troubles psychiatriques et ayant utilisé les antidépresseurs pendant l'année précédant leur grossesse a été créée. Au sein de celle-ci, deux études cas-témoins ont été réalisées afin d'évaluer, d'une part, l'association entre la durée d'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse et les malformations congénitales majeures, et d'autre part, l'association entre l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse et le

risque d'avoir un enfant de petit poids à la naissance, exprimé en fonction de son âge de gestation. Aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre la durée d'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre et les malformations congénitales (1–30 jours *versus* 0 jour : RC=1.23, 95% IC : 0.77, 1.98; 31–60 jours *versus* 0 jour : RC=1.03, 95% IC : 0.63, 1.69; \geq 61 jours *versus* 0 jour : RC=0.92, 95% IC : 0.50, 1.69). En revanche, une association a été potentiellement détectée entre la prise de venlafaxine pendant le deuxième trimestre et le risque d'avoir un enfant de petit poids à la naissance pour l'âge de gestation considéré (venlafaxine *versus* aucun antidépresseur pendant la grossesse : RR=2.41, 95% IC : 1.07, 5.43).

Pour finir, le coût moyen engendré sur le système de santé a été comparé entre les femmes qui ont continué la prise d'antidépresseurs durant toute la grossesse et celles qui les ont arrêtés pendant le premier trimestre. Après exclusion du coût des prescriptions pharmaceutiques, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les deux groupes à l'étude (\$2 209 *versus* \$1 572, $p>.05$).

Il est important d'avoir connaissance des dernières données probantes concernant les risques et bénéfices associés à l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse. En effet, leur innocuité est très difficile à établir pendant cette période-ci. Ces nouveaux éléments viennent ainsi bonifier la littérature existante en mettant en avant certains bénéfices pouvant

leur être attribués, mais souligne aussi la présence d'un certain risque ne pouvant totalement être écarté. Il est donc important de toujours juger de la balance risque/bénéfice qui est associée à leur utilisation pendant la grossesse.

Mots-clés : Antidépresseurs ; registre de grossesses du Québec ; troubles psychiatriques ; prévalence et déterminants d'utilisation ; malformations congénitales majeures ; petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation ; coûts.

ABSTRACT

Antidepressant use during the gestational period remains a controversial topic. Hence, using the pregnancy register of Quebec, the following four research questions were investigated.

Firstly, a descriptive study was realised to determine the prevalence and the predictors of antidepressant use before, during and after pregnancy. It was observed that antidepressant use was considerably reduced during the first trimester compared to the 12 months period before pregnancy (3.7% *versus* 6.6%, $p < .01$). At the beginning of pregnancy, several predictors such as being older (OR=1.07, 95% CI: 1.06, 1.07) or being on welfare (OR=1.41, 95% CI: 1.29, 1.54) were found associated to antidepressant use.

Then, a cohort of women diagnosed with psychiatric disorders and having used antidepressants during the year prior to pregnancy were identified. Within this cohort, two case-control studies were realised to determine whether there was an association between duration of antidepressant use during the first trimester and the risk of major congenital malformations in a cohort of pregnant women, and to evaluate the association between antidepressant use during pregnancy and the risk of having an infant small-for-gestational-age (SGA). No statistically significant association was found between duration of antidepressant use during the first trimester and an

increased risk of major congenital malformations (1–30 days *versus* 0 days: OR=1.23, 95% CI: 0.77, 1.98; 31–60 days *versus* 0 days: OR=1.03, 95% CI: 0.63, 1.69; \geq 61 days *versus* 0 days: OR=0.92, 95% CI: 0.50, 1.69). However, an association was suspected between venlafaxine use during the second trimester and an increased risk of having an infant being born SGA (venlafaxine *versus* no antidepressant use during pregnancy: RR=2.41, 95% CI: 1.07, 5.43).

Finally, a study was realised to determine the healthcare costs between women who continued their antidepressant therapy during the whole gestational period *versus* those who discontinued their treatment during the first trimester. After exclusion of the pharmaceutical prescription cost, no statistically difference was found between the two study groups (\$2 209 *versus* \$1 572, $p>.05$).

The safety of antidepressant use is difficult to determine with certitude during pregnancy. The results presented in the four studies may help to evaluate the risks and benefits of using antidepressants during the gestational period by improving what is currently available in the literature. Some benefits of their use were identified in these studies even if some potential risks still remain to determine. Hence, the risk/benefit balance of the antidepressant use during pregnancy has always to be taken into consideration.

Keywords: Antidepressants; pregnancy register of Quebec; psychiatric disorders; prevalence and predictors of use; major congenital malformations; small-for-gestational-age; costs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	ii
ABSTRACT	v
TABLE DES MATIÈRES	vii
ABBREVIATIONS	xi
DÉDICACES	xiii
REMERCIEMENTS	xiv
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 : REVUE DE LITTÉRATURE	4
2.1 ÉPIDEMIOLOGIE DES PRINCIPAUX TROUBLES PSYCHIATRIQUES PRÉSENTS PENDANT LA GROSSESSE	4
2.1.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.....	4
2.1.2 LES TROUBLES DE L'HUMEUR.....	4
2.1.2.1 <i>La dépression unipolaire</i>	5
2.1.2.2 <i>La dysthymie</i>	7
2.1.3 LES TROUBLES ANXIEUX.....	8
2.1.3.1 <i>L'anxiété</i>	8
2.1.3.2 <i>Les troubles obsessionnels compulsifs</i>	9
2.1.3.3 <i>Les attaques de panique</i>	10
2.1.3.4 <i>Le stress post-traumatique</i>	11
2.1.4 LES TROUBLES DE L'ALIMENTATION.....	12
2.2 CONSÉQUENCES DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES NON TRAITÉS PENDANT LA GROSSESSE	14
2.2.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.....	14
2.2.2 CONSÉQUENCES PROPRES AUX TROUBLES DE L'HUMEUR.....	15
2.2.3 CONSÉQUENCES PROPRES AUX TROUBLES ANXIEUX.....	17
2.2.4 CONSÉQUENCES PROPRES AUX TROUBLES DE L'ALIMENTATION.....	18
2.3 LES POSSIBILITÉS DE TRAITEMENT PENDANT LA GROSSESSE	21
2.3.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.....	21

2.3.2 LES TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES	22
2.3.3 LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES.....	25
2.4 LES ANTIDÉPRESSEURS PENDANT LA GROSSESSE	30
2.4.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.....	30
2.4.2 PRÉVALENCE DE LEUR UTILISATION.....	31
2.4.3 DÉTERMINANTS LIÉS À LEUR UTILISATION	33
2.4.4 RISQUES ET BÉNÉFICES ASSOCIÉS À LEUR UTILISATION.....	34
2.4.4.1 <i>Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</i>	35
A. Malformations congénitales majeures.....	35
B. Prématurité, petit poids à la naissance & petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation.....	53
2.4.4.2 <i>Les tricycliques</i>	59
A. Malformations congénitales majeures.....	59
B. Prématurité, petit poids à la naissance & petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation.....	64
2.4.4.3 <i>Les « autres antidépresseurs »</i>	68
A. Malformations congénitales majeures.....	68
B. Prématurité, petit poids à la naissance & petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation.....	77
2.4.5 LES COÛTS LIÉS À LEUR UTILISATION	85

CHAPITRE 3 : MÉTHODES **87**

3.1 SOURCE DE DONNÉES.....	87
3.1.1 RAMQ.....	87
3.1.2 MED-ÉCHO	91
3.1.3 ISQ.....	92
3.1.4 REGISTRE DE GROSSESSES DU QUÉBEC.....	93
3.1.5 QUESTIONNAIRE	95
3.2 POPULATION À L'ÉTUDE	99
3.3 MÉTHODE POUR L'ÉTUDE 1 :.....	100
'PREVALENCE AND PREDICTORS OF ANTIDEPRESSANT USE IN A COHORT OF PREGNANT WOMEN'	100
3.3.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 1.....	100
3.3.2 HYPOTHÈSES LIÉES À L'ÉTUDE 1.....	100
3.3.3 COHORTE SÉLECTIONNÉE POUR L'ÉTUDE 1	101
3.3.4 PRÉVALENCE D'UTILISATION DES ANTIDÉPRESSEURS.....	101
3.3.5 DOSAGE DES ANTIDÉPRESSEURS PENDANT LA GROSSESSE.....	102
3.3.6 CHANGEMENTS D'ANTIDÉPRESSEURS PENDANT LA GROSSESSE.....	103
3.3.7 DÉTERMINANTS D'UTILISATION DES ANTIDÉPRESSEURS EN DEBUT ET EN FIN DE GROSSESSE	104
3.3.8 ANALYSES STATISTIQUES	106
3.4 MÉTHODE POUR L'ÉTUDE 2 :.....	107

'DURATION OF ANTIDEPRESSANT USE DURING PREGNANCY AND RISK OF MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS'	107
3.4.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 2.....	107
3.4.2 HYPOTHÈSES LIÉES À L'ÉTUDE 2.....	108
3.4.3 COHORTE SÉLECTIONNÉE POUR L'ÉTUDE 2	108
3.4.4 DEVIS DE L'ÉTUDE 2.....	109
3.4.5 DÉFINITION DES CAS ET DES TEMOINS.....	110
3.4.6 ÉVALUATION DE L'EXPOSITION AUX ANTIDÉPRESSEURS.....	111
3.4.7 VARIABLES POTENTIELLEMENT CONFONDANTES	113
3.4.8 ANALYSES STATISTIQUES	116
3.5 MÉTHODE POUR L'ÉTUDE 3 :	117
'ASSOCIATION BETWEEN ANTIDEPRESSANT USE DURING PREGNANCY AND INFANTS BORN SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE'	117
3.5.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 3.....	117
3.5.2 HYPOTHÈSES LIÉES À L'ÉTUDE 3.....	118
3.5.3 COHORTE SÉLECTIONNÉE POUR L'ÉTUDE 3	118
3.5.4 DEVIS DE L'ÉTUDE 3.....	119
3.5.5 DÉFINITION DES CAS ET DES TÉMOINS.....	120
3.5.6 ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	120
3.5.7 VARIABLES POTENTIELLEMENT CONFONDANTES.....	121
3.5.8 ANALYSES STATISTIQUES	123
3.6 MÉTHODE POUR L'ÉTUDE 4 :	126
'ANTIDEPRESSANT THERAPY DURING PREGNANCY: AN INSIGHT ON ITS POTENTIAL HEALTHCARE COSTS'	126
3.6.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 4.....	126
3.6.2 HYPOTHÈSES LIÉES À L'ÉTUDE 4.....	126
3.6.3 COHORTE SÉLECTIONNÉE POUR L'ÉTUDE 4	127
3.6.4 DÉFINITION DES GROUPES À L'ÉTUDE.....	128
3.6.5 LES COÛTS ÉTUDIÉS.....	129
3.6.6 ÉVALUATION DES RESSOURCES UTILISÉES ET DES COÛTS ASSOCIÉS	129
3.6.7 ESTIMATION DES COÛTS HOSPITALIERS.....	130
3.6.8 DÉTERMINANTS DES COÛTS.....	132
3.6.9 ANALYSES STATISTIQUES	132
 <u>CHAPITRE 4 : MANUSCRITS.....</u>	 <u>134</u>
 ARTICLE 1 :	 135
ARTICLE 2 :	171
ARTICLE 3 :	209
ARTICLE 4 :	245
 <u>CHAPITRE 5 : DISCUSSION</u>	 <u>277</u>

5.1 RÉSUMÉ ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	277
5.1 LES AVANTAGES ET LES LIMITES	289
5.1.1 LES AVANTAGES	290
5.1.2 LES LIMITES	292
5.2 IMPLICATIONS CLINIQUES	295
<u>CHAPITRE 6 : BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>296</u>
<u>ANNEXE 1 : Codes de procédure ou diagnostic en lien avec la grossesse...xiv</u>	
<u>ANNEXE 2 : Questionnaire (version française)</u>	<u>xvi</u>
<u>ANNEXE 3 : Formulaire de consentement (version française)</u>	<u>xi</u>
<u>ANNEXE 4 : Approbation du comité d'éthique du CHU Sainte-Justine.....</u>	<u>xlv</u>
<u>ANNEXE 5 : Autorisation de la CAI du Québec</u>	<u>xlix</u>
<u>ANNEXE 6 : Doses recommandées pendant la grossesse.....</u>	<u>lv</u>
<u>ANNEXE 7 : Accord des coauteurs et permission de l'éditeur.....</u>	<u>lvii</u>
<u>ANNEXE 8 : Autorisation de dépôt sous forme d'articles</u>	<u>lxvi</u>

ABBREVIATIONS

ALSPA	<i>Avon longitudinal study of parents and their children</i>
APGAR	Activity, Pulse, Grimace, Appearance, and Respiration
CAI	Commission d'accès à l'information du Québec
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM-9	Classification internationale des maladies, neuvième révision
DSM	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
ENTIS	<i>European network of teratology information services</i>
FDA	<i>Food and drug administration</i>
GSK	GlaxoSmithKline
HPA	Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IC	Intervalle de confiance
IMAGe	Info-médicaments en allaitement et grossesse
IMAO	Inhibiteurs de la monoamine oxydase
IMC	Indice de masse corporelle
IRN	Inhibiteurs de la recapture de la norépinephrine
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-norépinephrine
ISQ	Institut de la statistique du Québec
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
Med-Écho	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
NAM	Numéro d'assurance maladie
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de côte
RGAM	Régime général d'assurance médicaments

RR	Risque relatif
SOFI	Système opérationnel et financier informatisé
SRG	Supplément de revenu garanti
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TOC	Troubles obsessionnels compulsifs

DÉDICACES

À Mandy, mon ange gardien, encore et pour toujours...

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ma directrice de recherche, le Dr Anick Bérard, qui m'a donné voilà bientôt cinq ans de cela l'opportunité et la chance d'effectuer ma thèse de doctorat au sein de son laboratoire. Son associé de recherche, le Dr Driss Oraichi, m'a également beaucoup aidé en me donnant de précieux conseils, tant au niveau amical que professionnel.

À tous mes collègues étudiants : Laurent Azoulay, Benjamin Ofori, Krystel Moussaly, Anais Lacasse, Fabiano Santos et Marie-Pierre Gendron. Merci pour votre soutien. Grâce à vous, j'ai des souvenirs inoubliables de thésarde.

J'adresse mes remerciements les plus sincères aux membres de mon jury, les Drs Lyne Lalonde, Jean Lachaine et Robert Platt, pour avoir accepté de participer à l'étape finale de ce long et difficile périple qu'est la thèse de doctorat.

J'en profite également pour exprimer toute ma reconnaissance aux différents organismes qui m'ont offert le support financier essentiel à la réalisation de ce projet, notamment la Fondation de l'hôpital Ste-Justine pour ma bourse de formation doctorale.

Concernant ma vie personnelle, toute ma gratitude va à mes proches qui ont définitivement contribué à l'accomplissement de cette thèse. Je pense

particulièrement à ma mère, Marie-Christine Bougon, ma grand-mère, Yvonne Deschamps, mon grand-père, Antoine Conéjéro, mon beau-père, Jacky Bougon ainsi que mes sœurs Leslie et Killy Bougon. J'exprime également toute ma reconnaissance à mes amis fidèles qui ont su être présents autant dans les bons que dans les mauvais moments. Je ne peux malheureusement pas tous vous citer, mais vous vous reconnaîtrez.

Je ne peux terminer sans mentionner ma regrettée sœur, Mandy Bougon. Pour avoir finalement accompli cet objectif académique, il a définitivement fallu qu'un ange gardien veille sur moi pendant ces cinq années.

Enfin, les derniers mais non les moindres, j'attribue aussi une partie de ma réussite à mes collègues du département d'économie de la santé de Pfizer Canada Inc. Leur soutien moral a été des plus importants, notamment au cours des derniers mois de ma thèse. Un merci tout particulier à mon directeur, le Dr Frédéric Lavoie, pour être ce qu'il est et envers qui je serai éternellement reconnaissante pour avoir lancé ma carrière dans le monde de l'industrie pharmaceutique.

Merci à tous du fond du cœur.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

Les troubles psychiatriques tels que la dépression ne sont pas rares chez les femmes.[1] En effet, celle-ci a déjà été décrite auparavant comme une maladie fréquemment rencontrée chez les femmes au cours de leur vie, avec des prévalences se situant entre 10% et 25%.[2] Ce pourcentage égalerait 14% pendant la grossesse.[3] Pourtant, la grossesse avait été longtemps considérée comme une période présentant la capacité de protéger les femmes des troubles cyclothymiques en raison de la sensation de bien-être qu'elle pouvait, semble-t-il, leur procurer.

Connaissant la forte prévalence des troubles psychiatriques, notamment chez les femmes en âge de procréer, et sachant qu'environ 50% des grossesses ne sont pas planifiées en Amérique du Nord,[4] il ne sera pas rare de voir les jeunes femmes avoir recours aux antidépresseurs si elles en éprouvent le besoin, compte tenu de leur efficacité déjà prouvée depuis longtemps et de la disponibilité, sur le marché, de nombreux types de médicaments traitant les différents troubles psychiatriques. Parallèlement, en raison de bulletins d'avertissement émis régulièrement par les manufacturiers eux-mêmes quant à l'utilisation de certains antidépresseurs pendant la grossesse, en raison du risque tératogène qui ne peut être complètement écarté,[5] on soupçonnera également que les antidépresseurs seront utilisés de manière non optimale

pendant la période de gestation.[6] Cependant, des études publiées récemment ont rapporté combien il était fondamental de soigner correctement la dépression pendant la grossesse, afin d'éviter des risques de rechute très importants alliés à la présence de symptômes sévères de sevrage, notamment chez les femmes ayant un passé psychiatrique lourd.[7] En effet, on peut prédire que les rechutes auront, bien qu'indirectement, un impact négatif sur le développement du fœtus. Les professionnels de la santé et les femmes enceintes auront ainsi beaucoup de mal à se positionner vis-à-vis de l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse.

Ainsi, cette thèse de doctorat tentera de présenter cette problématique et pour ce faire, elle se divisera essentiellement en quatre parties. Le premier volet visera à établir la prévalence d'utilisation des antidépresseurs avant, pendant et après la grossesse, ainsi qu'à identifier les déterminants de leur usage en début ou encore en fin de grossesse. En effet, jusqu'à présent, cette information était très peu disponible dans la littérature. Le deuxième volet consistera à déterminer l'association entre la durée d'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse et les malformations congénitales majeures. La plupart des études publiées à ce sujet souffrent de nombreuses limitations méthodologiques, et notamment d'une définition inappropriée de l'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse. Le troisième volet s'attachera, quant à lui, à quantifier l'association entre la prise des antidépresseurs pendant la période

de grossesse et le risque d'avoir un nouveau-né de petit poids considérant son âge de gestation. À ce jour, cette association n'a jamais été réellement investiguée. Enfin, le quatrième volet s'appliquera à comparer le coût des traitements, d'une part pour les femmes qui ont pris des antidépresseurs tout au long de leur grossesse, et d'autre part pour celles qui ont arrêté leur pharmacothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Cette information est également très rare, voire absente de la littérature.

CHAPITRE 2 : REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 ÉPIDEMIOLOGIE DES PRINCIPAUX TROUBLES PSYCHIATRIQUES PRÉSENTS PENDANT LA GROSSESSE

2.1.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

La période post-partum est depuis longtemps reconnue comme étant une phase critique pour le développement des troubles psychiatriques. À l'inverse, la grossesse a toujours été considérée comme une période de bien-être pour les femmes.[8] Mais à présent, la majorité des études suggèrent qu'elle ne constitue pas une protection contre les troubles psychiatriques.[9, 10]

2.1.2 LES TROUBLES DE L'HUMEUR

Les troubles de l'humeur comprennent essentiellement la dépression unipolaire, la dépression bipolaire et la dysthymie. Les troubles de l'humeur traités à l'aide des antidépresseurs sont essentiellement la dépression unipolaire et la dysthymie ; ils seront ainsi étudiés ci-dessous.

2.1.2.1 LA DÉPRESSION UNIPOLAIRE

De façon générale, au cours de leur vie, les femmes sont deux fois plus susceptibles que les hommes de connaître au moins un trouble de l'humeur.[11] De plus, on rencontre une incidence marquée de ce type de troubles psychiatriques chez les femmes entrant en période d'adolescence jusqu'à la mi-cinquantaine, autrement dit, chez les femmes en âge de procréer.[1] Toutefois, les premières études menées pendant la période de gestation avaient conféré à la grossesse un pouvoir de protection contre les maladies psychiatriques.[8, 12, 13]. À présent, elles rapportent la tendance inverse. En effet, des recherches menées plus récemment ont indiqué que les femmes avaient aussi de grandes chances de souffrir de dépression pendant la grossesse. L'une d'elles décrivait par exemple un taux comparable de dépression mineure et majeure équivalent à 10% au sein d'une population gravidique et d'une population non gravidique.[14] Plusieurs autres études sont venues renforcer cette idée, en rapportant un taux important de symptômes cliniques de dépression (jusqu'à 20%) pendant la grossesse.[15-17] Les données d'une large étude de cohorte (14 541 femmes) ont quant à elles suggéré que les symptômes anténataux de dépression étaient encore plus communs que la dépression post-partum.[9]

Par ailleurs, il est important de souligner que dans ces études, une telle variation des taux de prévalence de dépression peut s'expliquer par la

difficulté à reconnaître une véritable dépression pendant la grossesse. En effet, la plupart des signes neurovégétatifs et des symptômes de dépression majeure (ex. sommeil et appétit perturbés, baisse de libido, fatigue) sont aussi généralement observés chez les femmes enceintes non dépressives.[11] Plusieurs caractéristiques cliniques viennent quand même soutenir et éventuellement confirmer un diagnostic de dépression pendant la période de gestation. Celles-ci incluent notamment la perte de plaisir, le sentiment de culpabilité et de désespoir, et enfin les pensées suicidaires. Il est à noter que ces dernières sont souvent rapportées, bien que le passage à l'acte soit relativement rare chez les femmes enceintes souffrant de dépression unipolaire.[18, 19] Cependant, ce phénomène existe et ne devrait pas être négligé.[20] L'existence de problèmes psychiatriques avant la grossesse va aussi constituer un bon indicateur d'une possible présence de ces derniers durant la période anténatale.[21] Les femmes traitées au moment de la conception et qui essaient d'interrompre leur traitement sont tout particulièrement susceptibles de connaître des problèmes psychiatriques pendant la période de gestation. En effet, les résultats préliminaires d'une étude de cohorte prospective menée sur 32 femmes ont suggéré que la grossesse ne protégeait pas du risque de rechute. Cette étude rapportait que pas moins de 75% de ces femmes faisaient une rechute pendant la grossesse.[7] Il est important de mentionner qu'il pourra s'agir également du premier épisode de dépression majeure pour un tiers des femmes.[22] Enfin, les autres caractéristiques cliniques pouvant aider à identifier la dépression

anténatale sont l'absence de support marital ou encore le célibat, la perception d'un support social inadéquat, le fait d'avoir subi une fausse couche dans le passé, la présence de complications médicales associées à la grossesse actuelle, une grossesse non désirée ou encore un faible revenu.[21, 23, 24]

2.1.2.2 LA DYSTHYMIE

La dysthymie est une forme de dépression atténuée et chronique produisant une souffrance significative. Ce terme a été introduit en 1980 dans le *diagnostic and statistical manual for mental disorders* (DSM-III). Auparavant, ces troubles étaient considérés tantôt comme des troubles de l'humeur, tantôt comme des troubles de la personnalité. On faisait alors plutôt référence à la « névrose dépressive ». On pouvait en rapprocher également certains troubles névrotiques comme la neurasthénie ou la psychasthénie. Dans la littérature, très peu de données sont retrouvées concernant la prévalence, pendant la grossesse, de la dysthymie en tant que telle. Cette constatation est sans doute liée au fait qu'il s'agit, comme il a déjà été mentionné ci-dessus, plutôt d'une forme de dépression que d'un trouble psychiatrique bien spécifique, et que l'approche thérapeutique de la dysthymie sera ainsi très similaire de celle de la dépression unipolaire.[25] Cependant, la distinction a déjà été effectuée et il a déjà été rapporté que parmi 102 femmes ayant été référées au service psychiatrique pendant leur grossesse, 13% souffraient

d'une dépression majeure et 10% de dysthymie, selon les critères du DSM.[26] Il y a de cela une dizaine d'années, une autre étude menée dans un centre médical sur une période de trois ans avait suggéré également que pour 28 femmes ayant été elles aussi aiguillées vers un service psychiatrique pendant leur grossesse, l'anxiété constituait la principale raison de leurs visites chez le psychiatre.[27] Cependant, plusieurs complications obstétricales ou des antécédents médicaux, notamment psychiatriques, avaient été notés chez ces femmes. Les diagnostics les plus communs concernaient ceux de la dépression et de la dysthymie.

2.1.3 LES TROUBLES ANXIEUX

Il existe différents troubles anxieux traités à l'aide des antidépresseurs, que l'on peut retrouver au cours de la grossesse ; les plus courants s'expriment sous forme d'anxiété généralisée, de troubles obsessionnels compulsifs, d'attaques de panique ou encore de stress post-traumatique.

2.1.3.1 L'ANXIETE

Les états d'anxiété sont communs chez les femmes enceintes, même si leur véritable prévalence reste indéterminée.[11] Bien qu'il soit fréquent de rencontrer des états d'anxiété de type léger à modéré pendant la grossesse, certaines femmes peuvent aussi connaître un type d'anxiété beaucoup plus

sévère, comme celui que l'on appelle l'anxiété généralisée.[11] Par exemple, une étude prospective longitudinale menée en Angleterre sur un échantillon de 8 323 femmes a rapporté que près de 30% des femmes au sein de cette cohorte avaient eu des symptômes d'anxiété cliniquement significatifs pendant la période de gestation.[28] De plus, les auteurs ont précisé que parmi les femmes ayant présenté un niveau d'anxiété relativement élevé durant la grossesse, la plupart (64%) déclaraient avoir aussi connu un niveau d'anxiété important en période post-partum. Il y était aussi souligné que la présence d'anxiété prénatale allait prédisposer à la dépression en période post-partum (RC=3.22, $p < .001$).[28]

2.1.3.2 LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sont une autre manifestation des troubles anxieux qui n'ont jamais vraiment été étudiés pendant la grossesse. Il semblerait pourtant que certaines femmes développent leurs premiers symptômes associés aux TOC durant cette période-ci (23 patientes sur 59, soit 39%).[29] Cette étude rétrospective a également rapporté que sur 59 femmes, 5 avaient subi un avortement ou une fausse couche et que parmi elles, 4 avaient développé pour la première fois des symptômes de TOC ou bien avaient connu une exacerbation de ces derniers en cours de grossesse. Dans leur étude, Buttolph et Holland ont aussi souligné que dans leur cohorte, pas moins de 27 femmes sur 39 (69%) avaient manifesté un début

ou une aggravation des symptômes liés aux TOC pendant la période de gestation.[30] Enfin, Williams et Koran ont déclaré que dans leur cohorte, parmi les 29 femmes diagnostiquées comme présentant des TOC avant la grossesse, 20 (69%) n'avaient décrit aucun changement lié à leurs symptômes pendant la grossesse, 5 (17%) avaient rapporté une dégradation de leur état et seulement 4 (14%) une amélioration.[31] Les TOC semblent ainsi être assez prévalents durant la grossesse.

2.1.3.3 LES ATTAQUES DE PANIQUE

La prévalence des attaques de panique dans la population générale s'élève à 15%.[32] Il s'agit donc de troubles anxieux pouvant être éventuellement rencontrés pendant la grossesse. De plus, il semblerait que la grossesse ne soit pas en mesure de protéger les femmes contre les attaques de panique, notamment chez celles qui possèdent un niveau de sévérité assez élevé.[33] Pourtant, quelques études et séries de cas avaient déjà réussi à décrire une réduction de la sévérité ou bien de la fréquence des symptômes liés aux attaques de panique durant la période de gestation.[34-36] L'une de ces trois études rétrospectives, menée sur un échantillon de 20 femmes (33 grossesses au total), a rapporté que la majorité d'entre elles connaissait une amélioration significative de leurs symptômes pendant la grossesse.[36] Les deux autres études, quant à elles, ont souligné que même parmi les femmes ayant décidé d'interrompre leur traitement pendant la grossesse, aucune

rechute n'avait été observée.[34, 35] À l'inverse, pour soutenir le fait que les attaques de panique pouvaient également avoir lieu pendant la période de gestation, d'autres recherches ont également décrit la persistance, voire la détérioration, des symptômes liés aux attaques de panique pendant la grossesse.[10] Une étude menée sur 36 femmes ayant été diagnostiquées de troubles paniques avant la grossesse a rapporté aussi que 44% d'entre elles manifestaient des symptômes récurrents de panique durant la grossesse suite à l'arrêt de leur traitement.[37] Plus précisément, ces femmes étaient trois fois plus susceptibles de rechuter pendant la grossesse comparativement à celles qui avaient continué leur pharmacothérapie.

2.1.3.4 LE STRESS POST-TRAUMATIQUE

Pour finir, le stress post-traumatique est également un autre type d'anxiété pouvant être rencontré chez les femmes enceintes. Sa prévalence dans la population générale s'élève à 7.8% aux États-Unis et se trouve être beaucoup plus importante chez les femmes que chez les hommes.[38] Il est donc encore une fois très surprenant que ce type de problèmes psychiatriques n'ait pas été investigué de manière plus intensive pendant la grossesse et que le peu de données disponibles dans la littérature soient majoritairement présentées sous forme de rapports de cas ou encore d'études qualitatives. En réalité, jusqu'à présent, les troubles associés au stress post-traumatique pendant la grossesse ont été décrits seulement parmi

les femmes ayant connu des complications lors de leurs accouchements précédents (ex. un travail prolongé ou encore d'importantes douleurs durant l'accouchement).[39] Ainsi, des recherches beaucoup plus poussées s'imposent dans ce domaine.[40]

D'un point de vue clinique, idéalement, il serait nécessaire que les femmes diagnostiquées de stress post-traumatique, suite à un accouchement ou non, soient étroitement suivies durant et après une nouvelle grossesse.[40] Il existe de nombreuses façons, pour les professionnels de la santé, y compris les médecins, les infirmières en obstétrique, les sages-femmes, les psychologues, les psychiatres et les travailleurs sociaux, de faire face à cette psychopathologie. Ils peuvent notamment : établir méticuleusement les antécédents médicaux pour déterminer si une femme a été victime d'un traumatisme qui pourrait entraîner un accouchement traumatisant ; bien contrôler la douleur pendant l'accouchement ; fournir, après celui-ci, des soins attentifs incluant la compréhension de l'expérience vécue par la femme au moment de la naissance, et ainsi exclure tout risque de dépression post-partum.

2.1.4 LES TROUBLES DE L'ALIMENTATION

Comme il a déjà été mentionné précédemment, la grossesse ne protège pas des troubles psychiatriques. Les troubles alimentaires n'échappent pas non

plus à cette règle. Ainsi, des troubles de l'alimentation tels que l'anorexie mentale ou encore la boulimie nerveuse vont être communs chez les jeunes femmes, tout particulièrement dans les pays développés. On retrouve une prévalence pour l'anorexie et la boulimie pouvant s'échelonner respectivement entre 0,3% et 1%.[41] Si l'on tenait compte simplement des symptômes qui y sont associés, les prévalences s'échelonnent respectivement entre 5% et 7% dans chacune de ces populations. Ces troubles s'accompagnent aussi généralement d'autres maladies psychiatriques telles que la dépression ou autres troubles de l'humeur.[42] De longues périodes d'aménorrhée, l'ostéoporose liée à des fractures pathologiques, les dérèglements électrolytiques, la déshydratation et l'arythmie cardiaque sont des complications souvent retrouvées chez les femmes souffrant de troubles alimentaires.[42] Les problèmes de fertilité seront également courants chez les femmes ayant un poids très faible, notamment chez celles qui se font vomir régulièrement ou encore qui mangent de façon sporadique. La majorité du temps, la propre estime de ces patientes passera directement par l'image corporelle qui leur est renvoyée.[11] Ainsi, la prise de poids pendant la grossesse ainsi que le changement de forme et d'apparence rendront cette période difficile à traverser. Il s'agira également souvent de jeunes femmes ayant des problèmes d'attachement importants avec leur propre mère (95%).[43] Ceci ne facilitera pas la phase de transition qui consiste pour elles à devenir mère à leur tour.

2.2 CONSÉQUENCES DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES NON TRAITÉS PENDANT LA GROSSESSE

2.2.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

De manière générale, les cliniciens se sentent très concernés par l'exposition du fœtus aux antidépresseurs, et de ce fait même, ils vont avoir probablement tendance à sous-estimer les conséquences associées aux troubles psychiatriques non traités durant la période de gestation.

Les études menées chez les animaux ont depuis toujours suggéré un lien entre les troubles psychiatriques (dépression, stress, anxiété) durant la période anténatale, l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et les complications périnatales.[44] Chez l'humain, les mêmes observations sont à présent constatées entre la présence de stress psychologique chez la mère et les complications périnatales.[45] Le mécanisme physiologique par lequel les symptômes de dépression et d'anxiété affectent le fœtus ou encore le nouveau-né chez l'humain reste cependant encore à élucider.[44, 46] Toutefois, il a déjà été observé une augmentation importante du niveau de cortisol et de catécholamine chez les patientes souffrant d'anxiété, ce qui pourrait éventuellement toucher le nouveau-né, voire l'enfant à long terme.[46, 47] Ces phénomènes physiologiques seraient ainsi capables d'affecter la fonction placentaire en altérant le flot sanguin, ce qui pourrait expliquer par exemple la naissance

d'enfants de petit poids.[48] L'augmentation de cortisol dans le plasma maternel pourrait également avoir un lien avec les naissances prématurées.[49] En effet, la concentration de cortisol dans le plasma maternel est significativement plus importante ($p < .05$) chez les femmes en train de subir un accouchement prématuré et donnant naissance en moins de 24 h (1 343.3 +/- 143.9 pg/mL ; n=81) que chez les femmes n'ayant finalement pas donné naissance (714.5 +/- 64.8 pg/mL; n = 144) ou encore chez les sujets normaux (bébés à terme). En effet, l'environnement fœtal peut être altéré si le stress subi par la mère est assez important pour changer son profil hormonal, sachant que chez les humains, il existe une forte corrélation entre le niveau de cortisol maternel et fœtal.

2.2.2 CONSÉQUENCES PROPRES AUX TROUBLES DE L'HUMEUR

La présence de symptômes dépressifs durant la grossesse a déjà été associée à un niveau de stress plus élevé ($p < .001$) chez la femme, un gain pondéral moins important ($p < .01$), la consommation de cigarettes et d'alcool ($p < .001$) ou encore de cocaïne ($p < .05$) pendant cette période-ci.[50] Ces comportements engendreront bien évidemment des répercussions néfastes sur la santé du fœtus. [51-54]

Le mécanisme physiopathologique qui sous-tend la dépression peut aussi avoir des conséquences directes sur le développement du fœtus.

Bien qu'il soit difficile d'évaluer directement ce mécanisme chez les humains, l'impact de la dépression anténatale par elle-même sur le développement du fœtus a déjà été reconnu au cours de plusieurs études.[53-55] En effet, il a déjà été mentionné une association entre la dépression anténatale et le risque d'avoir un enfant de petit poids à la naissance (RC=3.97, 95% IC : 3.80, 4.15), le risque de prématurité (RC=3.39, 95% IC : 3.24, 3.56), ou encore le risque de petit poids à la naissance considérant l'âge de gestation (RC=3.02, 95% IC : 2.88, 3.17).[56] Chez les femmes noires américaines, la même association avait été observée entre la présence des symptômes dépressifs majeurs chez la mère pendant la grossesse et le risque de prématurité (RC=1.96, 95% IC : 1.04, 3.72).[57] En France, la même observation a aussi été rapportée entre la dépression et le risque de prématurité (RC=6.9, 95% IC : 1.8, 26.2).[58] Par ailleurs, une autre étude menée plus récemment a également suggéré une association entre la dépression et les complications obstétricales pendant la grossesse (RC=1.21, 95% IC : 1.04, 1.42), ou encore les complications néonatales telles que la détresse fœtale (RC=1.27, 95% IC : 1.03, 1.56).[59] Pour finir, souffrir de dépression en période anténatale semblerait aussi augmenter significativement le risque de subir une dépression post-partum.[60] Ceci pourrait affecter l'unité familiale. En effet, la dépression a déjà été reconnue auparavant comme pouvant contrarier l'attachement mère-enfant.[61, 62]

2.2.3 CONSÉQUENCES PROPRES AUX TROUBLES ANXIEUX

La présence d'anxiété chez la femme enceinte va se reproduire en période post-partum, voire se transformer en dépression.[28]. L'anxiété anténatale chez la mère va aussi annoncer certaines complications chez les enfants en période post-partum. Par exemple, en 1979, Crandon avait déjà proposé une association entre l'anxiété maternelle et un score APGAR diminué chez le nouveau-né.[63] Au cours d'une étude de cas, une association a aussi été décrite entre les attaques de panique entraînant l'hypertension gestationnelle et la rupture brutale du placenta.[64] Plus récemment, un niveau élevé d'anxiété en fin de grossesse a été associé à des problèmes comportementaux et émotionnels importants chez les enfants âgés de 81 mois (chez les filles : RC=1.91, 95% IC : 1.26, 2.89 ; chez les garçons : RC=2.16, 95% IC :1.41, 3.30).[65] Ces effets se révélaient du reste persistants, puisqu'ils avaient déjà été observés à l'âge de 47 mois. Les auteurs viennent d'ailleurs tout récemment de confirmer leurs hypothèses d'effets néfastes à long terme chez les enfants, en démontrant qu'ils étaient encore présents chez les enfants âgés de 10 ans.[66] Une association entre l'anxiété et le risque de prématurité a également déjà été évoquée dans la littérature (RC=4.8, 95% IC : 1.1, 20.4).[58]

2.2.4 CONSÉQUENCES PROPRES AUX TROUBLES DE L'ALIMENTATION

Très tôt, les troubles alimentaires présents durant la période de gestation ont été associés aux complications périnatales. En effet, chez les enfants nés de mères boulimiques, on observera assez rapidement un nombre élevé de malformations congénitales et de complications obstétricales.[67] L'année suivante, au cours d'une étude longitudinale menée à partir de 140 femmes souffrant d'anorexie nerveuse, on a rapporté un taux de prématurité deux fois supérieur à la normale attendue dans la population et un taux de létalité périnatale six fois supérieur.[68] La prise de poids (associée ou non aux troubles psychiatriques) pendant la grossesse semblerait en effet être un des facteurs principaux de risque de prématurité, de petit poids à la naissance et de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation.[69-72] Plusieurs études ont alors réussi à décrire l'association entre l'anorexie ou encore la boulimie et le risque de prématurité, de petit poids à la naissance et de fausses couches.[73-75] Encore tout récemment, Sollid et *al.* ont confirmé à leur tour ces observations, en établissant un risque de prématurité, de petit poids à la naissance et de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation plus important chez les enfants dont les mères (n=302) avaient été hospitalisées en raison de troubles alimentaires avant leur grossesse.[76] Les auteurs ont révélé un risque deux fois plus important d'avoir des enfants de petit poids à la naissance,

comparativement aux femmes n'ayant jamais présenté de troubles alimentaires avant leur grossesse (RC=2.2, 95% IC : 1.4, 3.2).

Des observations similaires ont également été rapportées concernant la prématurité (RC=1.7, 95% IC : 1.1, 2.6) ou encore le petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation (RC=1.8, 95% IC : 1.3, 2.4).

Morgan et *al.* ont également réussi à trouver une association entre la présence de boulimie durant la grossesse et le risque de prématurité (RC=3.3, 95% IC : 1.3, 8.8), de fausses couches (RC=2.6, 95% IC : 1.2, 5.6) ou encore de dépression post-partum (RC=2.8, 95% IC : 1.2-6.2).[77] Enfin, l'étude *Avon Longitudinal Study of Parents and their Children – ALSPA* – a rapporté tout récemment que les femmes ayant un historique d'anorexie nerveuse (n=171) présentaient plus de risques d'avoir un enfant de petit poids, comparativement aux femmes de la population générale (p<.01). Ce risque était principalement dû à leur faible indice de masse corporelle (IMC). De leur côté, les femmes ayant un historique de boulimie nerveuse (n=199) avaient eu antérieurement un nombre de fausses couches plus important par rapport au reste de la population féminine (RR=2.0, p<.01).[78]

L'existence d'une association entre la sévérité des troubles alimentaires, un faible poids avant la grossesse, le tabagisme ou encore une faible prise de poids hebdomadaire pendant la gestation et le risque de donner naissance à

des enfants de petit poids à la naissance considérant leur âge de gestation a également déjà été mentionnée dans la littérature.[79]

À l'inverse, seulement deux études prospectives menées à partir du même échantillon de femmes anorexiques et boulimiques (n=54) ont suggéré que les troubles alimentaires pendant la grossesse n'avaient pas d'impact sur les complications périnatales. Les résultats de la première étude, dont l'un des objectifs était d'évaluer le taux de naissances vivantes et de fausses couches, ont simplement indiqué un taux légèrement plus faible de naissances vivantes et un taux normal de fausses couches chez les enfants dont les mères souffraient de troubles alimentaires, comparativement au taux attendu dans la population.[80] La deuxième étude menée à partir des mêmes femmes n'a pas non plus mis en évidence une différence concernant la durée de grossesse ou encore le poids à la naissance pour les enfants nés de mères anorexiques ou boulimiques (parmi lesquelles 22 avaient eu couramment des troubles alimentaires dans les 9 mois précédant la conception), comparativement à ce que l'on s'attendait à observer dans la population générale.[81] En résumé, la plupart des études investiguant l'impact des troubles alimentaires sur les complications périnatales ont suggéré que ces derniers agissaient principalement sur le poids à la naissance de l'enfant. Il apparaît aussi que ce risque soit principalement dû à la faible prise de poids maternelle avant et pendant la grossesse.

2.3 LES POSSIBILITÉS DE TRAITEMENT PENDANT LA GROSSESSE

2.3.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

En dépit de la fréquence élevée de certains troubles psychiatriques pendant la grossesse, très peu de lignes directrices définitives relatives au traitement des femmes enceintes ont été établies, et ce pour diverses raisons.[2, 82-84] Plusieurs auteurs ont ainsi essayé d'exprimer ce besoin en publiant des revues, des livres ou encore en établissant des consensus visant à résumer tous les risques et bénéfices associés à l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse, dans le but d'aider les professionnels de la santé à faire un choix optimal pour leurs patientes.[85-89]

De façon générale, à l'heure actuelle, le traitement des troubles psychiatriques pendant la grossesse dépend encore en grande partie de l'expérience du médecin traitant qui rencontrera essentiellement deux types de patientes : celles qui présentent un historique psychiatrique et dont le risque de rechute pendant la grossesse devra être pris en considération ; et celles qui se verront nouvellement diagnostiquées de troubles psychiatriques pendant cette période-ci.[11] Dans les deux situations, le choix du traitement fait par le professionnel de la santé reposera principalement sur la gravité de la maladie ainsi que sur la volonté des patientes. Idéalement, le choix du traitement devrait être établi avant la grossesse. Les professionnels de la

santé devront ainsi être capables de choisir un traitement optimal pour leurs patientes tout en tenant compte de leur historique médical, de leurs symptômes actuels et de l'opinion de ces dernières vis-à-vis de l'utilisation des psychotropes pendant la grossesse. Ils devront également être en mesure de tenir compte de la progression des conditions psychiatriques pendant la grossesse ainsi qu'en période post-partum.[11] Enfin, l'évaluation des risques associés aux troubles psychiatriques non traités pendant la grossesse (**Section 2.2**) devrait aussi, en définitive, faire partie intégrante de ce processus décisionnel, si l'on considère qu'un risque de rechute important peut dans certains cas mener à une dépression chronique.[90-92]

2.3.2 LES TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Très peu de données sont disponibles concernant l'efficacité des traitements non pharmacologiques pour traiter les divers troubles psychiatriques pendant la grossesse. Cependant, la thérapie interpersonnelle[93] ou encore la thérapie cognitivo-comportementale dérivée de la thérapie cognitive[94] se présentent comme étant d'excellentes alternatives aux traitements pharmacologiques pour soigner les symptômes légers et modérés liés aux troubles de l'humeur et aux troubles anxieux. Elles peuvent également constituer de très bonnes options pour les femmes chez qui les troubles psychiatriques sont plus sévères mais qui cherchent tout de même à diminuer progressivement le dosage des pharmacothérapies en cours.

Le traitement de la dépression majeure par la stimulation d'un nerf s'est aussi dernièrement révélé efficace.[95]

La thérapie interpersonnelle est une psychothérapie brève (12 à 16 séances) qui abordera l'un des quatre thèmes suivants : le deuil pathologique, les conflits interpersonnels, les transitions difficiles et les déficits interpersonnels. Son objectif est de réduire les symptômes dépressifs, d'augmenter l'estime de soi, de développer des stratégies efficaces dans les rapports interpersonnels de l'individu, tout ceci sans aucune intention de restructurer sa personnalité. Connaissant l'importance que peuvent occuper les relations interpersonnelles au sein d'un couple attendant un enfant ainsi que la phase de transition à laquelle ils devront faire face ensemble, la thérapie interpersonnelle devrait *a priori* pouvoir répondre au besoin des femmes souffrant de dépression anténatale. À cet effet, le docteur Margaret Spinelli a rapporté, au cours d'une étude pilote menée sur 13 femmes enceintes, des résultats très encourageants.[96] En effet, la thérapie interpersonnelle a réduit de manière significative la sévérité des symptômes des femmes diagnostiquées de dépression majeure selon le DSM-IV, et a induit la rémission de toutes les patientes. De plus, aucune des femmes suivies durant les trois mois après l'accouchement (n=10) n'a développé de dépression en période post-partum. Ainsi, en plus de traiter les symptômes aigus de dépression durant la grossesse, cette alternative a permis également de réduire le risque de développer une dépression post-partum.

Cependant, les résultats de cette étude se doivent d'être interprétés avec prudence, puisqu'il s'agit d'une étude pilote (faible taille d'échantillon et absence de groupe témoin). Par ailleurs, des études prospectives menées à plus grande échelle sont actuellement en cours et devraient ainsi permettre d'identifier des sous-catégories de femmes répondant à ce type de psychothérapie.

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est une intervention thérapeutique intégrée permettant de cerner notre mode de pensée et nos sentiments par rapport à un événement (cognition), ainsi que notre réaction à ces pensées et sentiments (comportement).[97] Elle s'est déjà avérée d'une grande utilité pour atténuer certains troubles anxieux tels que les attaques de panique.[98, 99] Ainsi, même s'il est fort probable que les patientes atteintes de troubles anxieux sévères ne pourront pas se passer de leur pharmacothérapie, à l'inverse, celles qui souffrent d'une anxiété moins sévère pourront sans doute envisager d'arrêter leurs antidépresseurs pendant la grossesse à l'aide de la thérapie cognitivo-comportementale. Par ailleurs, le succès de cette approche a déjà été rapporté dans la littérature.[98] L'introduction de la thérapie cognitivo-comportementale, en tant que traitement adjuvant, permettrait d'accompagner au mieux les femmes dans leur période de sevrage. Idéalement, les femmes n'ayant pas planifié leur grossesse et souffrant de troubles anxieux légers à modérés devraient toujours suivre cette procédure afin de minimiser l'exposition du

foetus aux antidépresseurs. À l'inverse, pour les patientes nouvellement diagnostiquées de troubles anxieux ou bien pour celles qui ont déjà connu des épisodes de troubles paniques à répétition s'accompagnant de troubles anxieux généralisés ou encore de TOC, les interventions pharmacologiques seront sans doute inévitables. Cependant, à l'instar des patientes dont la pathologie est moins grave, on pourra tout de même essayer de diminuer le dosage des antidépresseurs reçus. En revanche, si les symptômes de sevrage se révèlent être trop importants pendant la grossesse, un retour à la pharmacothérapie devra alors être envisagé.

2.3.3 LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

À l'heure actuelle, un nombre important de femmes en âge de procréer vont avoir recours aux pharmacothérapies pour traiter leurs troubles psychiatriques. En effet, l'apparition sur le marché de nouveaux antidépresseurs encore plus efficaces et encore mieux tolérés qu'auparavant ainsi qu'un public mieux informé de la disponibilité de ces nouvelles molécules ont favorisé fortement ce recours aux traitements pharmacologiques. À cet effet, le *Food and Drug Administration* (FDA) a établi un système classant les médicaments selon les cinq catégories à risque suivantes : A, B, C, D et X, visant entre autres à aider les professionnels de la santé à prendre la bonne décision et à en informer correctement leurs patientes. Ce système de classification est

essentiellement basé sur des études menées chez les humains ainsi que chez les animaux. La catégorie A désigne les médicaments pouvant être utilisés sans danger durant la grossesse et la catégorie X, les médicaments qu'il faut absolument éviter. La plupart d'entre eux se trouvent dans la catégorie C, c'est-à-dire la catégorie indiquant qu'il manque des informations chez l'humain et que par conséquent, le risque ne peut pas être complètement écarté. Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'aucun antidépresseur n'est classé dans la catégorie A. Cependant, il est important de signaler également que ce système de classification peut parfois être très ambigu et donc induire en erreur. Par exemple, certains antidépresseurs tricycliques sont placés dans la catégorie D, indiquant ainsi un risque évident. Pourtant, jusqu'à présent, les résultats de plusieurs études ont suggéré l'inverse, en rapportant que cette classe d'antidépresseurs était sécuritaire pendant la période de gestation.[100, 101] Il apparaît donc important que les professionnels de la santé tiennent aussi compte d'autres sources d'informations disponibles. En effet, même s'il est vrai que les essais cliniques réalisés chez les femmes enceintes sont peu nombreux pour des raisons principalement liées à l'éthique, plusieurs études de cas ou encore observationnelles menées en rétrospectif et en prospectif sont disponibles dans la littérature et pourront servir ainsi à compléter l'information concernant le risque tératogène de plusieurs classes d'antidépresseurs.[101-106]

Aujourd'hui, la problématique est la suivante : bien que les données couvrant ces trente dernières années se veuillent très rassurantes quant à l'utilisation de la plupart des antidépresseurs pendant la grossesse,[2, 100, 107] certains aspects du sujet n'ont pas encore été couverts ou restent controversés. Ainsi, lorsqu'on décide d'avoir recours tout particulièrement aux antidépresseurs, les quatre points suivants devraient toujours être soulignés :

- 1) le risque de fausse couche ;
- 2) le risque de malformations mineures ou majeures ;
- 3) le risque de toxicité néonatale et/ou de symptômes de sevrage ;
- 4) les séquelles sur le développement neurocomportemental chez l'enfant à long terme.[108, 109]

Dans le cas d'un diagnostic de dépression majeure posé déjà depuis de nombreuses années chez la mère pour qui le bénéfice du traitement pharmacologique dépassera sans doute de loin les risques associés à l'exposition du fœtus, les médecins se verront ainsi attribuer la lourde responsabilité de trouver l'antidépresseur permettant de conserver la phase euthymique de leurs patientes, grâce à un bon jugement clinique, sans mettre en danger le fœtus.[110] Dans un tel contexte, les médecins devront ainsi sélectionner celui qui présentera un profil d'innocuité bien défini et ceci impliquera souvent de changer la pharmacothérapie en cours. La mirtazapine, par exemple, est un antidépresseur pour lequel les données

d'innocuité pendant la grossesse ne sont que très peu disponibles. La fluoxétine, dont le profil d'innocuité est déjà bien établi, devrait ainsi théoriquement être préférée par les médecins. Cependant, dans d'autres circonstances, ces derniers pourront aussi choisir un antidépresseur pour lequel les informations concernant son innocuité sont assez limitées, mais auquel leurs patientes ont semblé bien répondre. Par exemple, s'il s'avérait que l'une d'elles, souffrant d'une dépression à caractère réfractaire, ne réagissait positivement qu'aux antidépresseurs dont les données d'innocuité ne sont pas nombreuses, en l'occurrence, la venlafaxine, le médecin pourrait alors envisager de continuer la pharmacothérapie en cours plutôt que d'exposer sa patiente à un risque important de rechute ou encore un échec lié à l'utilisation d'un autre antidépresseur.[111]

À l'inverse, dans le cas où les femmes ayant planifié une grossesse ont déjà été diagnostiquées de dépression, mais que celle-ci est considérée comme légère ou encore modérée, si cela est possible, l'interruption de la pharmacothérapie durant la gestation sera préférée. Pour faciliter l'arrêt progressif des antidépresseurs, les interventions non pharmacologiques (**Section 2.3.2**) telles que la thérapie interpersonnelle ou encore la thérapie cognitivo-comportementale pourront alors être envisagées. En effet, ces psychothérapies devraient permettre de réduire la récurrence des symptômes dépressifs pendant la grossesse.

Pour finir, il n'est également pas impossible que les femmes soient confrontées pour la première fois à une dépression pendant la grossesse. Pour soigner les symptômes mineurs, le traitement non pharmacologique, tel qu'il a été exposé précédemment, devra être considéré en priorité. La thérapie interpersonnelle et la thérapie cognitivo-comportementale pourront ainsi encore une fois être utiles pour réduire la sévérité des symptômes dépressifs et pourront même limiter ou prévenir, dans certains cas, le recours aux médicaments.[93, 94, 96] Dans ce cas-ci, on recommandera le traitement pharmacologique si et seulement si les stratégies non pharmacologiques ont échoué ou si le risque associé à la maladie nouvellement diagnostiquée dépassait largement le risque encouru par le fœtus par rapport à son exposition aux antidépresseurs.

La pharmacothérapie des troubles anxieux sévères pendant la grossesse peut s'avérer aussi une nécessité. À l'heure actuelle, les traitements disponibles incluent les benzodiazépines, les tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ainsi que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine-norépinephrine (IRSN). Les benzodiazépines, les tricycliques et les ISRS ont déjà prouvé à maintes reprises leur efficacité pour traiter les troubles anxieux généralisés, les troubles paniques[112-115] ainsi que les TOC.[116] Cependant, il est important de noter que certains médicaments seront préférés à d'autres. Par exemple, pour traiter les troubles d'anxiété généralisés et les troubles

paniques durant la grossesse, les ISRS ou encore les tricycliques se révéleront être deux options raisonnables.[100] L'utilisation des benzodiazépines sera envisagée seulement si les patientes ne répondent pas aux antidépresseurs.[117] Pour les patientes atteintes de TOC, les ISRS ou les tricycliques (clomipramine) seront souvent recommandés. Cependant, les ISRS resteront les favoris si l'on considère que l'utilisation de la clomipramine pendant la période de gestation a déjà été associée aux symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Toutefois, la clomipramine pourra quand même être utilisée en deuxième instance si les patientes ne répondent pas aux ISRS ou ne les tolèrent pas. Un suivi étroit des patientes sera alors envisagé.

2.4 LES ANTIDÉPRESSEURS PENDANT LA GROSSESSE

2.4.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Pour évaluer correctement l'augmentation du taux de malformations congénitales supposée être la conséquence d'une agression extérieure (médicamenteuse ou toxique) en cours de grossesse, on doit tout d'abord être en mesure d'en apprécier la fréquence dans l'ensemble de la population. Globalement, il a déjà été établi qu'entre 1.5% et 3% des enfants naissent avec une malformation congénitale qualifiée de mineure ou majeure.[118] Dans approximativement 70% des cas, l'étiologie de ces malformations serait inconnue et les causes médicamenteuses ne représenteraient que 4 à 5% de

ces cas. Il serait donc déjà erroné d'attribuer aux médicaments l'entière responsabilité des malformations congénitales observées dans la population.

Essentiellement pour des raisons éthiques, il a toujours été difficile d'évaluer la balance risques/bénéfices associée à l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse. Ainsi, généralement, ils ne seront envisagés qu'en dernier recours, c'est-à-dire lorsqu'il sera jugé que la maladie interfère de manière significative avec le bien-être de la mère et de l'enfant. Pourtant, les antidépresseurs ont déjà été recommandés en traitement de première ligne pour soigner les femmes atteintes de troubles psychiatriques sévères pendant la période de gestation.[87]

2.4.2 PRÉVALENCE DE LEUR UTILISATION

Jusqu'à tout récemment, les données concernant la prévalence d'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation étaient assez limitées. Seul un rapport national sur la santé mentale, publié aux États-Unis, mettait en évidence le fait que les médecins prescrivaient les antidépresseurs avec une posologie située en dessous de la normale ou les arrêtaient par peur du potentiel tératogène auquel avait pu être associé par le passé l'usage de certains autres médicaments.[6] S'il est vrai qu'idéalement, le plus faible dosage capable de soutenir la femme devrait être utilisé pendant la grossesse afin de minimiser l'exposition du fœtus aux médicaments,

fréquemment, les médecins réduiraient trop le dosage pendant la grossesse. Chez la femme enceinte, cette modification de traitement pourrait alors avoir comme répercussion un risque important de rechute.[119] En effet, durant la grossesse, le changement de volume plasmatique aussi bien que l'augmentation du métabolisme hépatique et de la clairance rénale pourraient affecter notablement la concentration plasmatique des médicaments.[120] Plusieurs investigateurs ont déjà décrit une réduction significative (jusqu'à 65%) des niveaux sériques des tricycliques durant la grossesse[100, 121] et le sous-dosage a déjà été associé aux rechutes de dépression.[100] Il est donc primordial que le dosage des tricycliques pendant la grossesse soit augmenté et non réduit pour induire ou maintenir la phase de rémission. De la même manière, beaucoup de femmes maintenues sous ISRS ont besoin que leur dosage soit augmenté pour soutenir leur phase de stabilisation.[122, 123]

Comme il a été mentionné précédemment, l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse n'avait jamais été décrite formellement. Cependant, en 2006, une première étude de cohorte (n=29 005 femmes) menée aux Pays-Bas à partir de bases de données administratives a confirmé les soupçons préétablis quant à la sous-utilisation, voire l'arrêt, des antidépresseurs pendant la grossesse.[124] En effet, il y était rapporté que près de 60% des femmes utilisant les antidépresseurs avant la grossesse arrêtaient ces derniers durant le premier trimestre, puis seulement un petit nombre au cours

des autres trimestres. Il y était également mentionné que la prévalence d'utilisation des antidépresseurs durant les trois mois suivant l'accouchement revenait au même niveau d'utilisation qu'avant la grossesse (2.9%). Par ailleurs, les auteurs ont insisté sur le fait que même s'il était vrai que la plupart des femmes arrêtaient leur traitement en cours de grossesse, certaines continuaient à être exposées pendant cette période-ci, d'où la nécessité de poursuivre l'évaluation des conséquences directes sur le foetus.[125]

Il est également important de souligner que les professionnels de la santé ne sont sans doute pas les seuls responsables du traitement pas toujours optimal des troubles psychiatriques pendant la grossesse, comme pouvait le laisser entendre le rapport national de santé publique mentionné ci-dessus.[6] En effet, les données scientifiques suggèrent aussi que les femmes optent d'elles-mêmes pour une interruption momentanée de leur traitement lorsqu'elles apprennent leur grossesse. Pour cela, elles s'appuient souvent sur des raisons non fondées, telles qu'une mauvaise perception du risque.[126, 127]

2.4.3 DÉTERMINANTS LIÉS À LEUR UTILISATION

Seulement deux études récentes en lien avec l'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation ont été retracées. La première, publiée en

2005 par Bonari et *al.*, visait à évaluer entre autres la perception du risque chez les femmes, lequel pouvait être relatif à l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse. Les différences majeures identifiées entre les femmes ayant décidé de continuer les antidépresseurs pendant la grossesse (n=85) et celles qui avaient choisi de les arrêter (n=15) concernaient : leur perception initiale et finale du risque vis-à-vis de l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse (respectivement $p=0.04$ et $p<.001$) ; le nombre de conseils positifs reçus par rapport à l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse ($p=0.02$) ; l'implication de leur médecin ($p=0.01$) ; et enfin leur prédisposition (après avoir obtenu des conseils avisés) à recevoir éventuellement une pharmacothérapie pendant la grossesse ($p<.001$).[128].

La deuxième étude, parue quant à elle en 2007, a rapporté que pour les femmes, différents déterminants pouvaient augmenter de manière significative leurs chances d'être exposées aux antidépresseurs pendant la grossesse[125] : être âgée de plus de 25 ans ($p<.0001$), appartenir à la race blanche ($p<.0001$) et avoir un niveau d'éducation supérieur à 12 années d'études ($p=0.008$).

2.4.4 RISQUES ET BÉNÉFICES ASSOCIÉS À LEUR UTILISATION

Jusqu'en 2005, les antidépresseurs n'avaient jamais été formellement associés au risque de malformations congénitales majeures. À présent, il

s'agit d'un sujet d'actualité, si l'on en juge par les nombreuses mises en garde souvent prodiguées par les fabricants eux-mêmes.[5]

Le centre d'appel de surveillance tératologique «Info-médicaments en allaitement et grossesse» (IMAGe) basé au CHU Sainte-Justine (Montréal, Québec, Canada) a par ailleurs confirmé tout récemment l'intérêt que manifestaient notamment les professionnels de la santé à l'égard de l'emploi ou non des antidépresseurs pendant la période de gestation. On note, en effet, que 18% des appels reçus ont un lien direct avec l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse et les risques et bénéfices qui y sont associés.[129]

2.4.4.1 LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE

A. MALFORMATIONS CONGENITALES MAJEURES

Citalopram

Concernant le citalopram, les premières données disponibles provenaient essentiellement d'une étude prospective menée à partir de plusieurs registres de santé suédois. Dans cette étude, pas moins de 531 enfants avaient été exposés à différents types d'ISRS en début de grossesse, dont 375 au citalopram.[130] Le taux de malformations congénitales observé dans le groupe d'enfants exposés au citalopram n'était pas différent de celui qui avait été trouvé dans le groupe d'enfants exposés aux autres ISRS ($p=0.72$). En

2005, une étude effectuée à partir de registres allait être également réalisée en Finlande. Pas moins de 554 femmes avaient reçu une prescription pour le citalopram pendant le premier trimestre de grossesse. Leurs enfants avaient alors été comparés à ceux dont les mères n'avaient reçu aucune prescription médicamenteuse pendant la période de gestation et le mois précédent.[131] Là encore, aucune association significative entre l'exposition au citalopram et les malformations congénitales majeures n'a été rapportée (RC=0.4, 95% IC : 0.1, 1.4). La même année, une autre étude de cohorte prospective est venue confirmer ces résultats. Cette fois-ci, les patientes avaient été recrutées par l'intermédiaire du programme *Motherisk*, mené par l'*Hospital for Sick Children* de Toronto. Il s'agit d'un service d'information et de consultation téléphonique mis à la disposition des femmes enceintes, de leur famille et des professionnels de la santé et concernant l'exposition à des médicaments, produits chimiques, radiations ou agents infectieux pendant la grossesse. Cette étude a comparé trois groupes de femmes : des femmes exposées au citalopram pendant le premier trimestre de grossesse (n=132) ; des femmes présentant des conditions psychiatriques similaires mais étant exposées à d'autres ISRS (ex. fluoxétine, paroxétine, sertraline) ; et des femmes exposées à des agents médicamenteux appartenant à la catégorie A selon la classification établie par la FDA (**Section 2.3.3**). Aucune différence statistiquement significative n'a également été trouvée entre les divers groupes de comparaison à l'étude en termes de malformations congénitales majeures (respectivement p=0.64 et p=0.62).[132] En 2006, à leur tour,

Kallen et *al.* allaient soutenir les résultats des études précédentes en ne rapportant aucune association entre les malformations congénitales et le citalopram (groupe citalopram *versus* population registres de santé suédois : RC=0.89, 95% IC : 0.60, 1.29). Les mêmes observations avaient été alors décrites concernant les malformations cardiaques (groupe citalopram *versus* population registres de santé suédois : RC=0.76, 95% IC : 0.47, 1.25).[133]

Au cours de cette étude, 91 femmes avaient été exposées au citalopram en début de grossesse. Enfin, en 2007, le même groupe n'a également présenté aucune association entre l'exposition au citalopram en début de grossesse et le risque de malformations (groupe citalopram *versus* population registres de santé suédois : RC=0.94, 95% IC : 0.78, 1.13). Au cours de cette étude, 2 658 femmes avaient utilisé du citalopram en début de grossesse. Celles-ci avaient également été identifiées grâce aux registres de santé suédois mentionnés ci-dessus, mais avec des données mises à jour (période de suivi), ce qui avait ainsi permis d'augmenter la taille de l'échantillon à l'étude.[134]

Fluoxétine

L'une des premières études effectuées sur la fluoxétine a rapporté en 1994, à l'aide du registre de surveillance des malformations congénitales de Medicaid mis en place par la FDA au Michigan, seulement deux malformations

congénitales parmi les 104 enfants dont les mères avaient été exposées à la fluoxétine au cours du premier trimestre de grossesse.[135] L'auteur venait ainsi renforcer les suggestions émises lors de récentes conférences[136] et publications[101] concernant l'innocuité de la fluoxétine pendant la période de gestation. En effet, un peu plus tôt, Pastuszack et ses collaborateurs[101] venaient de publier les résultats d'une étude menée à partir de différents centres d'informations en tératologie se situant en Amérique du Nord. Cette étude comparait 128 femmes exposées à la fluoxétine durant le premier trimestre de grossesse à un groupe de femmes exposées aux tricycliques pendant la même période, ainsi qu'à un autre groupe de femmes soumises à des agents médicamenteux de catégorie A. Les auteurs n'ont rapporté aucune association entre la prise de fluoxétine et les malformations congénitales majeures en comparant les différents groupes à l'étude ($p=0.3$). Très rapidement, d'autres études allaient rendre des résultats semblables, et ceci quelle que soit la période d'exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse.[102, 104, 137-140] Plus précisément, l'étude de Goldstein, menée à partir du registre de surveillance du manufacturier (Eli Lilly), allait comparer le taux de malformations congénitales observé dans l'ensemble de la population à celui qui avait été constaté chez les enfants dont les mères ($n=85$) avaient été exposées à la fluoxétine au cours du troisième trimestre de grossesse. Un taux identique avait été trouvé dans les deux groupes à l'étude (3.5%).[137] L'année suivante, l'étude de Chambers et *al.* est venue confirmer ces résultats en rapportant aussi des taux de malformations

congénitales non significativement différents entre les enfants dont les mères avaient été exposées à la fluoxétine pendant la grossesse et les enfants dont les mères ne l'avaient pas été (5.5% *versus* 4%).[102] Cette étude de cohorte prospective a été réalisée à partir du centre d'information en tératologie de Californie et d'un programme de recherche clinique mis en place à cet effet ; ils ont permis ainsi d'identifier 228 femmes ayant eu recours à la fluoxétine au cours de leur grossesse. La même année, une étude de série de cas, effectuée à partir de l'*European Network of Teratology Information Services* (ENTIS), est venue également appuyer ces résultats en décrivant les malformations congénitales chez les enfants dont les mères avaient été exposées aux antidépresseurs (n=689) pendant la période de gestation.[139] En effet, chez les enfants dont les mères avaient été exposées à la fluoxétine (n=96), il a été observé la présence de seulement deux malformations congénitales majeures. Toute une série d'études concernant la prise de fluoxétine pendant la période de gestation allait ensuite être effectuée. Goldstein et *al.*, sans doute pour donner suite à leur étude portant sur les conséquences périnatales de la prise de fluoxétine pendant le troisième trimestre de grossesse, allaient investiguer cette fois-ci, toujours à partir du même registre, l'association entre la prise de fluoxétine pendant le premier trimestre de grossesse et les malformations congénitales.[141] Parmi les 686 grossesses répondant aux critères d'éligibilité de l'étude, les auteurs allaient décrire alors la présence de 34 malformations congénitales, soit un taux de malformations correspondant à 5%. Ce taux n'était pas différent des témoins

historiques utilisés dans l'étude. Ensuite, les résultats d'une méta-analyse (quatre études de cohorte dont deux seulement possédaient des groupes témoins) portant sur l'innocuité de la fluoxétine prise pendant le premier trimestre de grossesse ont également démontré qu'il ne semblait pas y avoir une augmentation notable du risque de malformations congénitales majeures (RR=1.26, 95% IC : 1.00, 1.42).[142] En 2005, aucune association statistiquement significative n'a également été observée entre la prise de fluoxétine et les malformations congénitales majeures.[131] On y comparait alors 525 femmes ayant été exposées à la fluoxétine pendant le premier trimestre de grossesse à des femmes n'ayant jamais été exposées aux antidépresseurs durant leur grossesse et le mois précédent (RC=1.7, 95% IC : 0.9, 3.3). De même, l'année suivante, une autre étude n'a indiqué aucune association, ni entre la prise de fluoxétine et les malformations congénitales (groupe fluoxétine *versus* population registres de santé suédois : RC=0.88, 95% IC, 0.60, 1.29), ni entre la prise de fluoxétine et les malformations cardiaques (groupe fluoxétine *versus* population registres de santé suédois : RC=0.71; 95% IC, 0.23-2.20).[133] L'échantillon étudié comportait 24 femmes exposées à la fluoxétine en début de grossesse. En 2007, le même groupe n'a également présenté ni association entre l'exposition à la fluoxétine en début de grossesse et le risque de malformations congénitales (groupe fluoxétine *versus* population registres de santé suédois : RC=0.85, 95% IC : 0.61, 1.19), ni association entre l'exposition à la fluoxétine et les malformations cardiaques (groupe fluoxétine *versus* population registres de

santé suédois : RC=1.09, 95% IC : 0.62, 1.92).[134] Cette fois-ci, pas moins de 919 femmes avaient été exposées à la fluoxétine en début de grossesse.

À ce jour, on peut donc dire que l'utilisation de la fluoxétine pendant la grossesse, notamment durant le premier trimestre, n'a jamais été associée formellement à un risque tératogène quelconque.[143]

Fluvoxamine

Les données concernant l'utilisation de la fluvoxamine pendant la grossesse sont peu nombreuses. L'étude de McElhatton a décrit seulement une malformation congénitale majeure parmi les enfants dont les mères avaient été exposées à la fluvoxamine (n=66) au cours de leur grossesse.[139] Au cours de leur étude de cohorte menée à partir des registres finlandais, Malm et son équipe ont également rapporté n'avoir observé aucune association entre la prise de fluvoxamine et les malformations congénitales majeures. Ils y comparaient alors 65 femmes ayant été exposées à la fluvoxamine pendant le premier trimestre de grossesse à des femmes n'ayant jamais été soumises aux antidépresseurs pendant la période de gestation ainsi que le mois précédent (RC=1.0, 95% IC : 0.1, 7.8).[131]. Kallen et Olausson ont également indiqué n'avoir observé aucune association entre l'exposition à la fluvoxamine en début de grossesse et le risque de malformations congénitales (groupe fluoxétine *versus* population registres de

santé suédois : RC=1.05, 95% IC : 0.13, 3.80).[134] Au cours de cette étude, 37 femmes avaient été exposées à la fluvoxamine en début de grossesse.

Paroxétine

La paroxétine est sans doute l'ISRS le plus controversé pendant la période de gestation. En 1996, les résultats d'une première étude menée en Europe (ENTIS) se voulaient pourtant assez rassurants. En effet, il y était décrit la présence de seulement 8 malformations congénitales majeures parmi les enfants qu'avaient mis au monde 416 femmes ayant été exposées à la paroxétine pendant la grossesse.[139] De même, en décembre 2005, Malm et ses collaborateurs, toujours au cours de l'étude menée en Finlande, n'ont rapporté aucune association entre la prise de paroxétine et les malformations congénitales majeures. Les auteurs avaient alors comparé 152 femmes exposées à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse à des femmes n'ayant jamais été traitées par antidépresseurs pendant la période de gestation ainsi que le mois précédent (RC=0.4, 95% IC : 0.1, 3.3).[131] Cependant, au cours du même mois de la même année, la FDA allait publier son premier bulletin d'avertissement mettant en garde contre l'utilisation de la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse.[144] En effet, la paroxétine semblait causer des malformations congénitales chez le nouveau-né, surtout de nature cardiaque. L'utilisation d'autres ISRS ou bien

l'interruption des antidépresseurs durant la grossesse y était alors recommandée. En réalité, ce bulletin d'avertissement faisait suite à l'annonce du fabricant lui-même[5] ainsi qu'à la publication récente d'un résumé lors de l'*European Teratology Society meeting* ayant eu lieu en 2005.[145]

Tous deux suggéraient un risque tératogène lié à l'utilisation de la paroxétine pendant la période de gestation. Puis, en 2006, allait commencer toute une série de publications décrivant les effets néfastes que pouvait engendrer, sur le développement du fœtus, l'utilisation de la paroxétine pendant la période de gestation. Toujours à l'aide des registres de santé suédois, Kallen et Olausson ont d'ailleurs été parmi les premiers à confirmer la possibilité de l'existence d'une association entre la prise de paroxétine et les malformations cardiaques (groupe paroxétine *versus* population registres de santé suédois : RC=2.22, 95% IC : 1.39, 3.55).[133] À l'inverse, ils n'ont rapporté aucune association entre l'utilisation de la paroxétine et les malformations congénitales dans leur ensemble (RC=0.97, 95% IC : 0.70, 1.36). L'échantillon à l'étude comprenait 36 femmes exposées à la paroxétine en début de grossesse. Peu de temps après, Bérard et son équipe allaient décrire à leur tour une association, non seulement entre l'utilisation de la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse et les malformations cardiaques (paroxétine >25 mg *versus* paroxétine 0 mg : RC=3.07, 95% IC : 1.00, 9.42), mais également avec le risque de malformations congénitales majeures (paroxétine >25 mg *versus* paroxétine 0 mg : RC=2.23, 95% IC :

1.19, 4.17).[146] Cette étude a été réalisée à partir du Registre de grossesses du Québec grâce auquel 542 femmes exposées à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse avaient pu alors être identifiées. Ainsi, une méta-analyse effectuée suite à ces diverses études publiées, lesquelles présentaient des résultats pour le moins contradictoires, allait ainsi mentionner la possibilité d'une association entre l'exposition à la paroxétine durant le premier trimestre de grossesse et les malformations cardiaques (RC=1.72, 95% IC : 1.22, 2.42), ainsi qu'une association avec les malformations congénitales majeures (RC=1.31, 95% IC : 1.03, 1.67).[147] Cependant, les auteurs ont souligné la présence d'un potentiel biais de détection lié à l'utilisation de la paroxétine en cours de grossesse. En 2007 également, Kallen et Olausson allaient une nouvelle fois confirmer, d'une part, l'absence d'association entre l'exposition à la paroxétine en début de grossesse et le risque de malformations congénitales (groupe paroxétine *versus* population registres de santé suédois : RC=1.03, 95% IC : 0.76, 1.38), et d'autre part, l'association avec les malformations cardiaques, soupçonnée précédemment (groupe paroxétine *versus* population registres de santé suédois : RC=1.63, 95% IC : 1.05, 2.53).[134] Au cours de cette étude, pas moins de 943 femmes avaient été exposées à la paroxétine en début de grossesse. Enfin, une étude à laquelle des membres de GSK ont eux-mêmes participé allait indiquer la possibilité d'une association entre l'exposition à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse et les malformations congénitales majeures (groupe paroxétine *versus* groupe autres

antidépresseurs : RC=1.89, 95% IC : 1.20, 2.98).[148] À l'inverse, l'étude n'a rapporté aucune association entre la prise de paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse et les malformations cardiaques (groupe paroxétine *versus* groupe autres antidépresseurs : RC=1.46, 95% IC : 0.74, 2.88). Le groupe exposé à la paroxétine ne contenait pas moins de 815 enfants ayant été exposés à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse.

Sertraline

Initialement, les données concernant la sertraline étaient quelque peu disséminées dans la littérature. Au cours de leur étude prospective, réalisée à partir des centres d'informations en tératologie situés aux États-Unis et au Canada dans lesquels 147 femmes recevant un dosage moyen quotidien de sertraline de 50 mg (25-200 mg/jour) allaient pouvoir être identifiées et sélectionnées, Kulin et Pastuszak n'ont rapporté aucune association entre la prise de sertraline et les malformations congénitales majeures (ISRS *versus* agents médicamenteux de catégorie A : RR=1.06, 95% IC : 0.43, 2.62).[104] De leur côté, quelques années plus tard, Malm et *al.*, toujours au cours de leur étude menée en Finlande, n'allaient également constater aucune association entre la prise de sertraline et les malformations congénitales majeures. Ils avaient alors comparé 118 femmes ayant été exposées à la sertraline pendant le premier trimestre de grossesse à des femmes n'ayant

jamais été soumises aux antidépresseurs pendant la période de gestation et le mois précédent (RC=0.7, 95% IC : 0.1, 5.3).[131] Parallèlement, en Suède, Kallen et Olausson n'ont également indiqué aucune association entre la prise de sertraline en début de grossesse et les malformations congénitales (sertraline *versus* population registres de santé suédois : RC=0.77, 95% IC : 0.58, 1.04), ou encore entre la prise de sertraline en début de grossesse et les malformations cardiaques (sertraline *versus* population registres de santé suédois : RC=1.00, 95% IC : 0.87, 1.78).[133] Un échantillon totalisant 46 femmes exposées en début de grossesse avait alors été étudié. Tout récemment, le même groupe a rapporté encore une fois ne pas avoir trouvé d'association entre l'exposition à la sertraline en début de grossesse et le risque de malformations congénitales (groupe sertraline *versus* population registres de santé suédois : RC=0.78, 95% IC : 0.61, 1.00).[134] Aucune association n'a également été observée entre l'utilisation de la sertraline et les malformations cardiaques (groupe sertraline *versus* population registres de santé suédois : RC=0.76, 95% IC : 0.47, 1.23). Au cours de cette étude, pas moins de 1 854 femmes avaient été exposées à la sertraline en début de grossesse.

L'analyse des ISRS en tant que classe

D'autres études ont également investigué l'association entre les antidépresseurs et les malformations congénitales majeures en s'intéressant plus globalement à la classe à laquelle ils appartenaient, à défaut de les étudier individuellement. De façon générale, cette définition des groupes d'exposition permet d'augmenter le nombre de sujets à l'étude pour pouvoir être en mesure de détecter éventuellement l'association d'intérêt. En procédant ainsi, au cours d'une étude de cohorte prospective menée il y a de cela déjà une dizaine d'années, Kulin et *al.* ont rapporté n'avoir observé aucune association entre l'exposition aux ISRS durant le premier trimestre de grossesse et les malformations congénitales (ISRS *versus* agents médicamenteux de catégorie A : RR=1.06, 95% IC : 0.43, 2.62).[104] En 2002, Simon et son équipe allaient trouver des résultats similaires.[149] Au cours de leur étude, 185 enfants ayant été exposés aux ISRS en cours de grossesse avaient pu être identifiés à partir du *Group Health Cooperative Health Plan* (Washington, États-Unis) qui ne comptait pas moins de 400 000 membres à son actif. Parmi ces 185 enfants exposés aux ISRS pendant la grossesse, 129 avaient été exposés à la fluoxétine, 32 à la sertraline et 28 à la paroxétine. En comparant les enfants exposés aux ISRS pendant la grossesse à ceux qui n'avaient pas été exposés aux antidépresseurs durant cette même période, les auteurs n'ont remarqué aucune différence statistiquement significative en termes de malformations

congénitales majeures (RC=1.36, 95% IC : 0.56, 3.30). De même, l'année suivante, l'étude de Hendrick et *al.* a décrit, cette fois-ci à l'aide de dossiers médicaux, les enfants de 138 femmes ayant été soumises aux ISRS durant la grossesse.[150] Parmi ceux-ci, 73 avaient été exposés à la fluoxétine, 36 à la sertraline, 19 à la paroxétine, 7 au citalopram et 3 à la fluvoxamine. Seulement deux malformations congénitales majeures ont été rapportées (1.4%), ce qui correspondait au taux de la population d'où provenait l'échantillon à l'étude. Toujours en 2003, Casper et *al.* n'ont eux aussi constaté aucune différence statistiquement significative en termes de malformations congénitales majeures entre les enfants dont les mères (n=31) avaient été exposées aux ISRS durant la grossesse et un groupe d'enfants dont les mères (n=13) avaient choisi d'être soignées seulement au moyen des psychothérapies disponibles (p=0.72).[151] Parmi les 31 femmes ayant été traitées par ISRS durant la grossesse, 48% avaient pris de la sertraline, 23% de la fluoxétine, 26% de la paroxétine et 3.2% de la fluvoxamine. Ainsi, en 2005, la première méta-analyse a pu être réalisée. Elle comprenait des études où les femmes avaient été exposées non seulement aux ISRS, mais également aux IRNS pendant le premier trimestre de grossesse. Ces résultats suggéraient aussi qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures associé aux deux classes d'antidépresseurs analysées ensemble (RR=1.01 ; 95% IC : 0.57, 1.80).[152] Kallen et *al.* allaient aussi rapporter n'avoir trouvé ni association entre la prise d'ISRS et les malformations congénitales (ISRS *versus* population registres

de santé suédois : RC=0.87, 95% IC : 0.76, 1.01), ni association avec les malformations cardiaques (ISRS *versus* population registres de santé suédois : RC=1.17, 95% IC : 0.90, 1.53).[133] Pas moins de 202 femmes avaient été exposées aux ISRS en début de grossesse. Enfin, toujours en 2006, une nouvelle méta-analyse dont les résultats allaient dans le même sens (aucune association) a été alors publiée.[153] Les auteurs y indiquaient que les ISRS ne semblaient pas augmenter de manière significative le risque de malformations congénitales majeures (RC=1.39, 95% IC : 0.91, 2.15), ni celui de malformations cardiaques (RC=1.19, 95% IC : 0.53, 2.68).

Cependant, c'est au cours de cette même année que la publication des résultats de Chambers *et al.*, dans le *New England Journal of Medicine*, allaient remettre brutalement en cause l'innocuité de l'utilisation des ISRS dans leur ensemble, pendant la période de gestation.[154] En effet, les auteurs y ont décrit la présence d'une forte association entre l'exposition aux ISRS après la 20^e semaine de gestation et le risque d'hypertension pulmonaire chez le nouveau-né (groupe ISRS *versus* groupe aucun antidépresseur pendant la grossesse : RC=6.1; 95% IC : 2.2, 16.8). Les résultats de cette étude ont suscité beaucoup de correspondances.[155-157]. Toujours en 2006, au cours d'une étude de cohorte menée au Danemark grâce au lien effectué entre plusieurs bases de données, Wogelius et ses collaborateurs allaient alors également suggérer une association entre la prise d'ISRS en début de grossesse et les malformations congénitales

(groupe ISRS *versus* groupe aucun ISRS : RC= 1.34, 95% IC : 1.00, 1.79). La force de cette association devenait encore plus importante si, dans l'analyse, l'on considérait les femmes qui avaient utilisé les ISRS non seulement en début de grossesse, mais également pendant le deuxième et le troisième trimestre (groupe ISRS *versus* groupe aucun ISRS : RC, 1.84 ; 95% IC : 1.25, 2.71).[158] Cette étude a aussi induit beaucoup de correspondances au sein de la communauté scientifique.[159, 160] En 2007, en utilisant les données du *Slone Epidemiology Center* situé à Boston, Louik *et al.* allaient à leur tour comparer un groupe de femmes exposées aux ISRS pendant le premier trimestre de grossesse à un groupe de femmes non exposées aux antidépresseurs au cours de la période de gestation (ainsi que pendant les 56 jours précédant la date de leurs dernières menstruations).[161] Les auteurs n'ont ainsi pu mettre en évidence aucune association statistiquement significative entre la prise d'ISRS et le risque de craniosynostose (115 sujets, 2 exposés aux ISRS : RC=0.8, 95% IC : 0.2, 3.5), entre la prise d'ISRS et le risque d'omphalocèle (127 sujets, 3 exposés aux ISRS : RC=1.4, 95% IC : 0.4, 4.5), ou encore entre la prise d'ISRS et le risque de malformations cardiaques (3 724 sujets, 100 exposés aux ISRS : RC=1.2, 95% IC : 0.9, 1.6). À l'inverse, ils ont rapporté une association entre l'utilisation de la sertraline et le risque d'omphalocèle (RC=5.7, 95% IC : 1.6, 20.7 ; 3 sujets exposés), une association entre l'utilisation de la sertraline et le risque de communication interauriculaire (RC=2.0, 95% IC : 1.2, 4.0 ; 13 sujets exposés), ou encore entre l'utilisation de la paroxétine et le risque

d'obstruction de la chambre artérielle du ventricule droit (RC=3.3, 95% IC : 1.3, 8.8 ; 6 sujets exposés). Les auteurs ont cependant reconnu que le risque associé à ces malformations spécifiques était faible lorsque ce dernier était exprimé en termes de risque absolu. Au cours d'une étude très similaire à celle de Louik et son équipe, laquelle a d'ailleurs été publiée en même temps dans le *New England Journal of Medicine*, des résultats semblables soulevant la spécificité de certaines associations ont été mentionnés. Globalement, il n'y était constaté aucune association entre l'exposition aux ISRS durant le premier trimestre de grossesse et le risque de malformations congénitales majeures (18 catégories à l'étude), ou encore entre l'exposition aux ISRS durant le premier trimestre et les malformations cardiaques (8 sous-catégories à l'étude).[162] Toutefois, les auteurs ont rapporté des associations plus spécifiques comme celles qui existent entre l'exposition aux ISRS et l'anencéphalie (214 enfants, 9 exposés ; RC=2.4, 95% IC : 1.1, 5.1), entre l'exposition aux ISRS et la craniosynostose (432 enfants, 24 exposés ; RC=2.5, 95% IC : 1.5, 4.0), ou encore entre l'exposition aux ISRS et l'omphalocèle (181 enfants, 11 exposés ; RC=2.8, 95% IC : 1.3, 5.7). Une fois de plus, il y était mentionné que le risque d'observer de telles associations était faible en termes de risque absolu et que d'autres études étaient indispensables pour confirmer les diverses associations trouvées. Il est à noter que les groupes de comparaison étaient quelque peu différents de ceux qui avaient été définis par Louik et son équipe, ce qui pourrait expliquer en partie la différence des résultats concernant les associations trouvées entre

les deux études. En effet, le groupe témoin d'Alwan et *al.* comprenait non seulement des femmes qui n'avaient jamais été exposées aux antidépresseurs durant la période de gestation et les trois mois précédents, mais également des femmes qui avaient été exposées, en cours de grossesse, à d'autres classes que les ISRS. Pour finir, en 2007 également, l'étude de Kallen et Olausson n'a rapporté aucune association entre l'exposition aux ISRS en début de grossesse et le risque de malformations congénitales (ISRS *versus* population registres de santé suédois : RC=0.89, 95% IC : 0.79, 1.07). Les auteurs ont même infirmé les résultats décrits par Louik et Alwan, en ne trouvant aucune association entre l'utilisation des ISRS en début de grossesse et le risque de craniosynostose (ISRS *versus* population registres de santé suédois : RC=1.53, 95% IC : 0.56, 3.33). Par contre, ils ont indiqué avoir détecté une association entre la paroxétine et les malformations cardiaques (ISRS *versus* population registres de santé suédois : RC=1.63, 95% IC : 1.05, 2.53), tout en soupçonnant, à l'instar de Bar-Oz et *al.*, [147] que cette association pouvait être la conséquence de multiples tests. [134]

B. PRÉMATURITÉ, PETIT POIDS À LA NAISSANCE & PETIT POIDS À LA NAISSANCE EXPRIMÉ EN FONCTION DE L'ÂGE DE GESTATION

Citalopram

Dans la littérature, les données concernant l'impact de l'utilisation du citalopram pendant la grossesse sur l'âge de gestation ou encore le poids à la naissance sont très rares. En réalité, seule l'équipe de *Motherisk* (**Section 2.4.4.1**), semble s'être intéressée à ces diverses associations. Les auteurs ont rapporté n'avoir trouvé aucune différence statistiquement significative concernant l'âge de gestation ($p=0.69$), la prématurité ($p=0.25$), ou encore le poids à la naissance ($p=0.15$) entre les différents groupes à l'étude.[132]

Fluoxétine

En 1993, Pastuszack et *al.* ont indiqué n'avoir constaté aucune différence en termes d'âge de gestation entre le groupe de femmes exposées à la fluoxétine pendant le premier trimestre de grossesse et le groupe de femmes exposées aux agents médicamenteux de catégorie A ($p=0.22$).[101] Les mêmes résultats concernant cette fois-ci le poids à la naissance ont été rapportés en comparant les enfants dont les mères avaient été exposées à la fluoxétine pendant le premier trimestre de grossesse à ceux dont les mères avaient pris des tricycliques ou encore des agents médicamenteux de catégorie A ($p=0.62$). De leur côté, Chambers et *al.* ont constaté un taux plus

élevé d'enfants prématurés dans le groupe de femmes exposées à la fluoxétine pendant le troisième trimestre de grossesse comparativement à celui qui y a été soumis seulement pendant le premier et le deuxième trimestre (enfants exposés pendant le 3^e trimestre (n=73) *versus* enfants exposés pendant le 1^{er}/2^e trimestre de grossesse (n=101) : RR=4.8 ; 95% IC : 1.1, 20.8).[102] Le poids à la naissance des enfants dont les mères avaient été exposées à la fluoxétine pendant le troisième trimestre de grossesse y était également décrit comme étant plus faible comparativement à l'autre groupe. À l'inverse, Cohen et *al.* n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative en termes d'âge de gestation et de poids à la naissance entre les enfants exposés à la fluoxétine (n=11) en début de grossesse et les enfants exposés à la fluoxétine (n=53) en fin de grossesse.[163] En 2004, Suri et *al.* ont indiqué ne pas avoir observé d'impact quant à la prise de fluoxétine pendant la grossesse sur l'âge de gestation ou encore sur le poids à la naissance du nouveau-né.[164] Dans leur étude, soixante-deux femmes avaient été décrites comme ayant été exposées à la fluoxétine en période de gestation. Cependant, l'année précédente, Heikkinen et *al.* avaient déjà énoncé, au cours de leur étude menée sur 11 paires mère-enfant, que lorsqu'un dosage cliniquement recommandé de fluoxétine (20-40 mg/jour) était administré durant la grossesse, les concentrations plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine retrouvées chez la mère étaient très basses (317-850 nmol/L).[123] Ces observations pourraient donc expliquer en partie l'absence d'association

constatée par Suri et ses collaborateurs, ou encore les résultats de Malm et *al.* qui allaient suivre juste après.[131, 164] En effet, ces derniers n'ont également rapporté aucune association entre la prise de fluoxétine pendant la grossesse et le risque de prématurité, de petit poids à la naissance ou encore de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation. Dans cette étude, les auteurs ont comparé des enfants dont les mères avaient été exposées à la fluoxétine pendant le premier trimestre de grossesse à des enfants dont les mères y avaient été exposées seulement au deuxième et troisième trimestre (très similaire à l'étude de Chambers). Pourtant, toujours en 2004, un rapport toxicologique concernant la fluoxétine[165] a soutenu que cette dernière avait un impact sur la durée de la grossesse. Kallen et *al.*, dans une lettre écrite à l'éditeur, indiquaient en même temps qu'il y avait en effet une augmentation du risque, bien que celle-ci ne soit pas significative.[166]

Fluvoxamine

Les complications périnatales associées à l'exposition à la fluvoxamine pendant la grossesse ont déjà été décrites entre autres pour 92 femmes enceintes (37 d'entre elles avaient reçu de la fluvoxamine en combinaison avec d'autres médicaments). De manière générale, l'incidence des

complications périnatales (prématurité et poids à la naissance) ne s'est jamais révélée hétérogène entre les différents groupes à l'étude.[104, 139]

Paroxétine

Les mêmes observations que pour la fluvoxamine sont rapportées dans la littérature lorsqu'elle est utilisée selon les doses recommandées.[104, 130]

Sertraline

Encore une fois, Kulin et Pastuszak ont constaté un âge de gestation et un poids à la naissance similaires (respectivement $p=0.71$ et $p=0.91$) chez les enfants dont les mères avaient été exposées à la sertraline pendant le premier trimestre de grossesse (147/267) et chez les enfants dont les mères avaient été exposées à des agents médicamenteux de catégorie A.[104]

L'analyse des ISRS en tant que classe

En 1996, l'étude de McElhatton a décrit un taux de prématurité équivalent à 7% dans le groupe de femmes exposées, pendant la grossesse, aux antidépresseurs autres que les tricycliques ($n=416$).[139] Le poids des enfants à la naissance y était également mentionné et concernait 206 enfants

nés à terme. La moyenne de poids calculée chez ces derniers correspondait à celle qui était attendue dans la population. De même, en 1999, l'étude d'Ericsson n'allait mentionner aucune association statistiquement significative entre la prise d'ISRS et le risque de prématurité (ISRS *versus* population registres de santé suédois : RC=1.30 ; 95% IC : 0.81, 2.10).[130] À l'inverse, en 2002, Simon et *al.* allaient décrire une association (groupe ISRS *versus* groupe aucun antidépresseur : RC=4.38 ; 95% IC : 1.57, 12.22).[149] Par contre, ils n'ont constaté aucune association statistiquement significative entre l'utilisation des ISRS pendant la grossesse et un faible poids à la naissance (groupe ISRS *versus* groupe aucun antidépresseur : RC=2.73 ; 95% IC : 0.92, 8.09). En 2003, Hendrick et *al.* ont précisé que parmi le groupe d'enfants ayant été exposés aux ISRS pendant la grossesse (n=138), le taux de prématurité (n=9, [6.5%]) ou encore de petit poids à la naissance (n=4, [2.9%]) n'était pas particulièrement différent de ce à quoi on pouvait s'attendre dans la population source.[150] Cependant, ils ont ajouté que deux des cas observés de petit poids à la naissance avaient reçu des doses quotidiennes de fluoxétine se situant entre 40 et 80 mg, ce qui laissait sous-entendre un lien possible avec le dosage reçu pendant la période de gestation. En 2003 également, Casper et *al.*, au cours de leur étude visant à suivre et à évaluer le développement des enfants auprès de femmes qui rencontraient les critères de dépression majeure pendant la grossesse, n'ont également constaté aucune différence statistiquement significative entre les enfants qui avaient été exposés *in utero* aux ISRS et les enfants non exposés

aux antidépresseurs pendant la période de gestation, que ce soit en termes d'âge de gestation ($p=0.38$), de prématurité ($p=0.53$) ou encore de poids à la naissance ($p=0.84$).[151] En 2004, Zeskind et *al.* ont rapporté qu'ils n'avaient pas observé non plus de différence statistiquement significative en termes de poids à la naissance entre le groupe d'enfants dont les mères avaient été exposées aux ISRS durant la grossesse ($n=17$) et celui dont les mères ne l'avaient pas été ($p=0.25$). À l'inverse, ils ont déclaré avoir observé une différence statistiquement significative concernant l'âge de gestation entre les deux groupes à l'étude ($p=0.019$).[167] Puis, Malm et *al.* allaient indiquer à leur tour qu'aucune différence statistiquement significative n'avait été constatée, qu'il s'agisse de prématurité ($p=0.2$), de petit poids à la naissance ($p=1.0$) ou encore de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation ($p=0.08$) entre les groupes de comparaison (c'est-à-dire entre un groupe de femmes ayant pris des ISRS au cours de chaque trimestre de grossesse et/ou seulement durant le deuxième et le troisième ($n=360$) et un groupe de femmes ayant pris des ISRS seulement au cours du premier trimestre ($n=1\ 010$)).[131] Enfin, dans un contexte canadien, une association allait être rapportée entre l'exposition aux ISRS et la prématurité (différence=0.02 ; 95% IC : 0.01 à 0.04), avec l'âge de gestation (différence=-0.35 ; 95% IC : -0.25 à -0.45), ou encore avec le poids à la naissance (différence= -32 ; 95% IC : -1 à -64).[168] Il s'agissait alors de comparer des femmes diagnostiquées de dépression qui avaient été traitées à l'aide d'ISRS pendant la grossesse à des femmes diagnostiquées de dépression mais

n'ayant pas eu recours aux antidépresseurs. De plus, les auteurs précisait que l'association entre les ISRS et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation devenait également statistiquement significative lorsqu'on utilisait la méthode du score de propension pour ajuster les résultats issus des différents modèles statistiques (différence=0.033 ; 95% IC : 0.007 à 0.059).

2.4.4.2 LES TRICYCLIQUES

A. MALFORMATIONS CONGÉNITALES MAJEURES

Bien que les premiers rapports de cas publiés dans la littérature aient suggéré une association entre l'exposition aux tricycliques pendant le premier trimestre de grossesse et les malformations du système limbique, pas moins de trois études prospectives et plus de 10 études rétrospectives se sont aussi intéressées au risque de dysgénésie. Elles n'ont pas trouvé d'association significative avec l'exposition aux tricycliques pendant la grossesse.[51, 100, 139, 169].

Amitriptyline

En 1994, Rosa, en menant une rapide investigation à partir du registre de surveillance de Medicaid (Michigan), avait mentionné une possible association entre l'utilisation de l'amitriptyline pendant le premier trimestre de

grossesse et la réduction de l'activité limbique (RR=4.7 ; 95% IC : 1.5, 15). Cependant, l'auteur commentait ces propres résultats en insistant fortement sur le fait que cette observation avait pu être obtenue par hasard ; il recommandait ainsi que d'autres études soient réalisées.[135] En effet, par exemple, l'étude de McElhatton réalisée à partir de l'ENTIS allait décrire un peu plus tard seulement une malformation congénitale majeure parmi les enfants des 118 femmes qui avaient été exposées à l'amitriptyline en cours de grossesse.[139]

Clomipramine

En 1996, l'étude de McElhatton avait décrit également seulement trois malformations congénitales majeures pour les enfants dont les mères, au nombre de 134, avaient été exposées à la clomipramine pendant la grossesse.[139] Dix ans plus tard, Kallen et *al.* n'allaient également rapporter aucune association entre la clomipramine et les malformations congénitales majeures (clomipramine *versus* population registres de santé suédois : RC=1.27 ; 95% IC : 0.98, 1.64). En revanche, ils allaient suggérer la possibilité d'une association entre la clomipramine et les malformations cardiaques (clomipramine *versus* population registres de santé suédois : RC=1.87 ; 95% IC : 1.16, 2.99). Ils précisait dans ce cas-ci que cette association pouvait par ailleurs être due à un autre médicament

(l'érythromycine) pris concurremment. Au cours de leur étude, pas moins de 1 029 femmes avaient été exposées à la clomipramine en début de grossesse et avaient été comparées à 35 394 autres femmes appartenant aux registres de santé suédois. Enfin, en 2006, l'étude de Loughhead et *al.* qui cherchaient originellement à évaluer le passage dans le placenta des antidépresseurs tricycliques, n'a rapporté aucune malformation congénitale parmi les enfants dont les mères avaient été exposées à la clomipramine durant la grossesse (n=7).[170]

Désipramine

L'étude de McElhatton a rapporté sept malformations congénitales majeures parmi les enfants dont les mères, au nombre de 330, avaient été exposées à la désipramine au cours de leur grossesse.[139]

Doxépine

L'étude de McElhatton, toujours menée à partir de l'ENTIS, n'a décrit aucune malformation congénitale majeure parmi les enfants des 14 femmes ayant été exposées à la doxépine pendant la grossesse.[139]

Imipramine

L'étude de McElhatton a signalé deux malformations congénitales majeures parmi les enfants des 30 femmes ayant été exposées à l'imipramine pendant la grossesse.[139]

Nortriptyline

L'étude de McElhatton n'avait initialement rapporté aucune malformation congénitale majeure parmi les enfants des quatre femmes ayant été exposées à la nortriptyline au cours de la grossesse.[139] L'étude de Loughhead et *al.*, menée une dizaine d'années plus tard, n'allait également indiquer aucune malformation congénitale parmi les enfants dont les mères avaient été exposées à la nortriptyline pendant la grossesse (n=10).[170]

Trimipramine

L'étude de McElhatton n'a décrit aucune malformation congénitale majeure parmi les enfants des neuf femmes ayant été exposées à la trimipramine pendant la période de gestation.[139]

L'analyse des tricycliques en tant que classe

Dans un contexte européen de surveillance, l'une des premières études descriptives visant à évaluer l'impact que pouvait avoir l'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation sur le nouveau-né a rapporté que parmi les 330 femmes qui avaient été exposées aux tricycliques en début de grossesse, 97% des enfants nés ne présentaient aucune malformation congénitale, ce qui correspondait au taux attendu dans la population.[139] Plus précisément, seulement sept enfants avaient été décrits comme présentant une malformation congénitale majeure et quatre autres une malformation congénitale mineure. Parmi ces 330 femmes, 134 avaient été exposées à la clomipramine, 118 à l'amitriptyline, 30 à l'imipramine, 14 à la doxépine, neuf à la dothiépine, neuf à la trimipramine, neuf à la dosulépine, quatre à la nortriptyline, trois à la lofépramine et enfin la dernière à la désipramine. Les auteurs en ont conclu qu'il ne semblait pas y avoir de lien entre l'exposition *in utero* aux tricycliques et les malformations congénitales, qu'elles soient majeures ou mineures. Simon et *al.* ont aussi investigué l'association entre l'exposition aux tricycliques durant la grossesse et les malformations congénitales majeures et mineures.[149] Un total de 209 enfants exposés aux tricycliques pendant la grossesse avaient pu être ainsi identifiés. Parmi eux, 66 avaient été exposés à l'amitriptyline, 49 à l'imipramine, 36 à la doxépine, 33 à la nortriptyline et enfin 22 à la désipramine. En comparant ces enfants à des enfants non exposés aux

antidépresseurs en cours de grossesse, il n'a été observé aucune différence statistiquement significative en termes de malformations congénitales majeures (RC=0.82 ; 95% IC : 0.35, 1.95), ou de malformations congénitales mineures (RC=0.76 ; 95% IC : 0.37, 1.58).

B. PRÉMATURITÉ, PETIT POIDS À LA NAISSANCE & PETIT POIDS À LA NAISSANCE EXPRIMÉ EN FONCTION DE L'ÂGE DE GESTATION

Amitriptyline, clomipramine et nortriptyline

En 2004, Kallen a rapporté une association entre l'utilisation des tricycliques en fin de grossesse (clomipramine (n=353) et amitriptyline (n=28)) et les naissances prématurées (groupe tricycliques *versus* population registres de santé suédois : RC=2.50 ; 95% IC : 1.87, 3.34), ainsi qu'une association entre l'utilisation des tricycliques en fin de grossesse et le petit poids à la naissance (groupe tricycliques *versus* population registres de santé suédois : RC=1.88 ; 95% IC : 1.28, 2.76).[171] À l'inverse, aucune association entre l'utilisation des tricycliques en fin de grossesse et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation n'a été mentionnée (groupe tricycliques *versus* population registres de santé suédois : RC=1.00 ; 95% IC : 0.52, 1.94). En 2006, une étude descriptive au cours de laquelle les femmes avaient été exposées aux tricycliques pendant la grossesse allait confirmer les observations de Kallen concernant le risque de prématurité. En effet, parmi les 17 femmes exposées aux tricycliques pendant la grossesse

(nortriptyline [n=10] et clomipramine [n=7], 35.3%), six avaient eu un enfant né prématurément, ce qui correspondait à un taux bien plus important que celui qui était observé dans la population d'où elles provenaient (12.1%).[170]

Désipramine

Aucune étude concernant les associations entre l'exposition à la désipramine pendant la période de gestation et la prématurité, le petit poids à la naissance ou encore le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation n'a été trouvée dans la littérature.

Doxépine

Seule une étude menée chez le rat a mentionné que l'exposition à la doxépine pendant le troisième trimestre de grossesse n'avait aucun impact sur le poids à la naissance et la croissance intra-utérine.[172]

Imipramine

La même étude menée chez le rat et déjà mentionnée ci-dessus a rapporté également que l'exposition à l'imipramine pendant le troisième trimestre de

grossesse diminuait le poids à la naissance et la croissance intra-utérine.[172]

Trimipramine

Aucune étude concernant les associations entre l'exposition à la trimipramine pendant la période de gestation et la prématurité, le petit poids à la naissance ou encore le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation n'a été décelée dans la littérature.

L'analyse des tricycliques en tant que classe

En 1996, l'ENTIS avait rapporté que 5.8% des femmes ayant été exposées aux antidépresseurs tricycliques pendant la grossesse avaient donné naissance à des enfants prématurés.[139] Même si ce taux pouvait de prime abord paraître un peu haut, les auteurs indiquaient que ces naissances prématurées étaient principalement dues à la sévérité des troubles psychiatriques sous-jacents qui étaient encore présents chez la mère, ou encore aux morbidités qui les accompagnaient (hypertension, etc.). De plus, le poids de ces bébés à la naissance avait été également pu être décrit à l'aide des dossiers médicaux pour 158 d'entre eux qui étaient nés à terme. Le poids moyen à la naissance de cette cohorte d'enfants correspondait à 3.17

kg (IC : 1.82 kg – 4.93 kg) et six d'entre eux seulement avaient été décrits comme pesant moins de 2.5 kg. Puis, trois ans plus tard, l'étude d'Ericsson et *al.* allait rapporter une association statistiquement significative entre l'utilisation des non-ISRS et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation, mais seulement chez les femmes présentant un IMC>29 (groupe non-ISRS *versus* population registres de santé suédois : RC=1.38 ; 95% IC : 1.03, 1.84).[130] En 2002, Simon et *al.* ont également investigué l'association entre l'exposition aux tricycliques pendant la grossesse et les complications périnatales.[149] Aucune association statistiquement significative entre l'utilisation des tricycliques et le risque de prématurité n'a été rapportée (groupe tricycliques *versus* groupe aucun antidépresseur : RC=1.86 ; 95% IC : 0.83, 4.17). Aucune association statistiquement significative en lien avec le petit poids à la naissance n'a également été décrite (groupe tricycliques *versus* groupe aucun antidépresseur : RC=1.18 ; 95% IC : 0.42, 3.28). La même année, Nulman et *al.* ont comparé 46 enfants dont les mères avaient été exposées aux tricycliques pendant la grossesse à 36 enfants dont les mères avaient seulement été exposées à des agents médicamenteux de catégorie A.[173] Dans le premier groupe, 18 avaient été exposés à l'amitriptyline, 12 à l'imipramine, sept à la clomipramine, trois à la désipramine, trois à la nortriptyline, deux à la doxépine et enfin un seul à la maprotiline. À la naissance, l'âge de gestation et le poids n'étaient pas différents entre les deux groupes à l'étude.

2.4.4.3 LES « AUTRES ANTIDÉPRESSEURS »

A. MALFORMATIONS CONGÉNITALES MAJEURES

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs)**

Phenelzine et tranylcypromine

Les informations concernant le profil d'innocuité des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs) sont limitées. Une étude menée chez l'humain a décrit une augmentation du taux de malformations congénitales après une exposition prénatale à la tranylcypromine et la phenelzine, bien que la taille de l'échantillon utilisée soit très petite.[174] Généralement, les IMAOs sont donc déconseillés pendant la période de gestation ; c'est l'une des raisons pour lesquelles les données à disposition dans la littérature actuelle ne sont pas nombreuses.

- **Inhibiteurs de la recapture de la dopamine et de la norépinephrine**

Bupropion

Les données concernant le bupropion sont pour le moment assez difficiles à interpréter. L'étude de cohorte observationnelle menée par Bolshier et *al.* avait initialement décrit que parmi les enfants dont les mères avaient été exposées au bupropion pendant le premier trimestre de grossesse (n=12) à

des fins d'arrêt de tabagisme, cinq naissances avaient eu lieu, lesquelles ne présentaient aucune malformation congénitale, ainsi que deux avortements thérapeutiques et un cas de mort intra-utérine. Cependant, quatre enfants avaient été perdus au suivi et n'avaient ainsi pu être évalués.[175] Le fabricant du bupropion (GSK) avait lui-même mis en place un peu plus tôt un registre permettant aux femmes, sur une base volontaire, de rapporter leur expérience personnelle suite à leur exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse, entre autres, afin d'en déterminer les éventuelles complications.[176-178] En 2004, un premier rapport issu de ce registre a été publié ; il ne mentionnait pas moins de 342 grossesses ayant été exposées au bupropion pendant le premier trimestre. Il y était décrit la présence de dix malformations congénitales majeures, dont sept étaient de nature cardiaque.[179] Ainsi, l'innocuité du bupropion pendant la grossesse restait incertaine.[179] Sans doute pour être en mesure de confirmer ou d'infirmer ces associations, une étude de cohorte prospective allait également être réalisée à son tour par le groupe *Motherisk*. Celle-ci, mise en place à Toronto, consistait alors à recruter et comparer un groupe de femmes diagnostiquées de dépression et ayant été exposées au bupropion pendant le premier trimestre de grossesse (n=91) à un groupe de femmes diagnostiquées également de dépression mais ayant été exposées à d'autres antidépresseurs (n=89), ainsi qu'à un second groupe de femmes soumises à des agents médicamenteux de catégorie A (n=89). Les auteurs ont ainsi rapporté qu'ils n'avaient pas trouvé de différence statistiquement significative

en termes de malformations congénitales majeures en comparant ces trois groupes à l'étude ($p=0.51$).[180] Enfin, une autre étude menée plus récemment par GSK, à partir cette fois-ci de l'une des bases de données de leur consultant (Ingenix), allait venir soutenir les résultats de Chun-Fai-Chan en ne mentionnant aucune association entre l'exposition au bupropion pendant le premier trimestre de grossesse ($n=1\,213$ femmes avaient été exposées) et les malformations congénitales majeures (groupe bupropion pendant la grossesse *versus* groupe autres antidépresseurs : RC=0.95 ; 95% IC : 0.62, 1.45 et groupe bupropion [1^{er} trimestre] *versus* groupe bupropion [2^e et/ou 3^e trimestre] : RC=1.00 ; 95% IC : 0.57, 1.73).[181] De plus, des résultats similaires avaient été observés pour les malformations cardiaques (groupe bupropion pendant la grossesse *versus* groupe autres antidépresseurs : RC=0.97 ; 95% IC : 0.52, 1.80 et groupe bupropion [1^{er} trimestre] *versus* groupe bupropion [2^e et/ou 3^e trimestre] : RC=1.07 ; 95% IC : 0.48, 2.40).

Ainsi, pour le moment, si l'utilisation du bupropion pendant la grossesse n'est pas recommandée, elle n'est pas non plus contre-indiquée. D'autres études cherchant à établir son profil d'innocuité pendant la grossesse sont sans doute nécessaires.

- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-norépinephrine**

Venlafaxine

Une étude de cohorte prospective effectuée à partir du programme *Motherisk* et n'incluant pas moins de 150 femmes enceintes exposées à la venlafaxine durant la grossesse (toutes ayant été exposées pendant le premier trimestre), a rapporté qu'il n'y avait pas d'augmentation significative du taux de malformations congénitales majeures, comparativement aux femmes exposées aux ISRS pendant la grossesse ($p=0.99$) ou encore aux femmes soumises à des agents médicamenteux de catégorie A ($p=0.93$).[103] Plus précisément, seulement deux malformations congénitales majeures ont été observées chez les enfants dont les mères avaient été exposées à la venlafaxine, trois malformations congénitales majeures chez les enfants dont les mères avaient été exposées aux ISRS et enfin, une malformation congénitale majeure chez les enfants dont les mères avaient été exposées aux agents médicamenteux de catégorie A. Lors d'une étude de série de cas, Yaris et *al.* ont également décrit les malformations congénitales chez les enfants dont les mères avaient été exposées à la venlafaxine seule ou en combinaison avec d'autres médicaments pendant le premier trimestre de grossesse ($n=11$).[182] Aucune malformation congénitale (mineure ou majeure) n'a été observée chez ces enfants ayant été suivis jusqu'à l'âge d'un an. Enfin, une étude récemment publiée et réalisée à partir des registres de santé suédois a également rapporté que l'utilisation des INRS/IRN en

début de grossesse ne semblait pas être tératogène (groupe INRS/IRN *versus* population générale : RC=0.85 ; 95% IC : 0.58, 1.24). Pas moins de 732 femmes avaient été exposées aux INRS/IRN en début de grossesse, dont 501 à la venlafaxine, 9 à la mirtazapine + venlafaxine et 144 à la mirtazapine.[183]

- **Inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase de type A**

Moclobémide

Aucune étude concernant l'association entre l'exposition à la moclobémide pendant la période de gestation et les malformations congénitales majeures n'a été trouvée dans la littérature.

- **Modulateurs de la sérotonine**

Néfazodone

En 1999, à cause essentiellement de la nouveauté de la néfazodone sur le marché et donc de la rareté des données disponibles à son sujet, une étude observationnelle a été effectuée dans le cadre d'un exercice de pharmacovigilance.[184] Cette dernière a rapporté que parmi les 38 femmes enceintes ayant été exposées à la néfazodone pendant la grossesse, deux d'entre elles avaient donné naissance à des enfants diagnostiqués de

malformations rénales. Cependant, selon les auteurs, rien n'indiquait qu'un lien causal existait entre les deux.

Néfazodone et trazodone

Une étude prospective multicentrique comparant des femmes exposées à la néfazodone (n=89) ou à la trazodone (n=58) pendant le premier trimestre de grossesse à des femmes ayant recours à une autre classe d'antidépresseurs pour traiter leur dépression ainsi qu'à des femmes ne prenant que des agents médicamenteux de catégorie A, a suggéré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de malformations congénitales majeures entre les trois groupes à l'étude (p=0.75).[185] L'étude de Yaris, déjà mentionnée ci-dessus pour la venlafaxine, décrivait les mêmes observations concernant l'exposition à la néfazadone en cours de grossesse pour deux enfants dont les mères avaient été exposées.[182]

Trazodone

C'est en 1994 que les premières observations concernant la trazodone ont été publiées.[135] L'étude, réalisée dans un cadre de surveillance pour évaluer le risque tératogène lié à certains médicaments, a rapporté que parmi les 112 femmes ayant reçu de la trazodone au cours du premier trimestre de

grossesse, seulement une d'entre elles avait donné naissance à un enfant présentant une malformation congénitale. L'ENTIS n'a également décrit aucune malformation congénitale majeure parmi les enfants des 12 femmes ayant été exposées à la trazodone en cours de grossesse.[139] Comme il a été mentionné ci-dessus, Einarson et *al.* ont aussi exposé des résultats semblables au cours de leur étude sur la néfazodone et la trazodone.[185]

- **Tétra-cycliques**

Amoxapine

Aucune étude concernant l'association entre l'exposition à l'amoxapine pendant la période de gestation et les malformations congénitales majeures n'a été trouvée dans la littérature.

Maprotiline

Les données concernant la maprotiline pendant la grossesse sont très limitées. L'étude de McElhatton n'a décrit que deux malformations congénitales majeures parmi les enfants des 107 femmes ayant été exposées à la maprotiline en cours de grossesse.[139]

- **Tétra-cycliques pipérazine**

Mirtazapine

Les données prospectives concernant l'utilisation de la mirtazapine pendant la période de gestation ne sont pas non plus très nombreuses.

Initialement, la présence d'hypertension pulmonaire chez un nouveau-né exposé *in utero* à la mirtazapine avait été mentionnée.[186] Ce rapport décrivait un enfant ayant été transféré à l'unité des soins intensifs immédiatement après sa naissance pour quitter finalement l'hôpital trois jours plus tard. Les auteurs indiquaient cependant qu'il n'y avait aucune certitude que cet événement soit en lien direct avec l'exposition *in utero* à la mirtazapine.

En 2002, Kesim et *al.* ont suivi deux femmes ayant utilisé la mirtazapine en combinaison avec la trifluoperazine pendant leur grossesse.[187] Plus précisément, entre la première et la cinquième semaine de gestation, l'une d'entre elles avait reçu de la mirtazapine à un dosage quotidien de 60 mg et de la trifluoperazine à un dosage quotidien de 8 mg, tandis que l'autre, au cours de la quatrième semaine de gestation, avait reçu une dose quotidienne de mirtazapine équivalente à 30 mg durant trois journées consécutives et un dosage quotidien de 4 mg de trifluoperazine durant deux journées consécutives. Leurs nouveau-nés ont ensuite été suivis pendant une durée de six mois après l'accouchement et la présence d'aucune malformation

majeure ou mineure n'a été observée. Plus récemment, une série de cas (n=21) réalisée à partir d'un service de suivi et d'information en toxicologie a également décrit des enfants dont les mères avaient été exposées soit à la venlafaxine (n=10), soit à la mirtazapine et à la venlafaxine (n=1), soit à la mirtazapine (n=8) ou encore à la nefazodone (n=2) au cours du premier trimestre de grossesse. Parmi ces enfants suivis jusqu'à l'âge d'un an, aucune malformation congénitale, qu'elle soit mineure ou majeure, n'a également été rapportée.[182] Par la suite, le même groupe de recherche allait également décrire un enfant dont la mère schizophrène avait été traitée, en cours de grossesse, avec la mirtazapine et d'autres agents psychotropes. Il a alors été précisé que l'accouchement s'était effectué sans complication à 37 semaines de gestation et que le bébé était en excellente santé.[188] Enfin, en 2006, la première étude observationnelle à caractère prospectif, multicentrique et comparatif a été publiée.[189] Celle-ci, réalisée grâce au programme *Motherisk*, a comparé 104 femmes diagnostiquées de dépression et ayant été exposées à la mirtazapine pendant la grossesse (99/104, 95.1% pendant le premier trimestre et 24/96, 25.1% tout au long de la grossesse) à un groupe de femmes diagnostiquées également de dépression mais exposées à d'autres antidépresseurs, ainsi qu'à un second groupe de femmes exposées à des agents médicamenteux de catégorie A. Les résultats de cette étude ont indiqué qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de malformations congénitales majeures, d'une part, entre les enfants dont les mères avaient été exposées à la mirtazapine et

ceux dont les mères avaient été exposées aux autres antidépresseurs ($p=0.50$), et d'autre part, entre les enfants dont les mères avaient été exposées à la mirtazapine et ceux dont les mères avaient été exposées aux agents médicamenteux de catégorie A ($p=0.69$).

Bien que les résultats de cette étude se soient révélés plutôt rassurants, d'autres études comprenant un nombre plus important de sujets sont nécessaires pour établir un profil d'innocuité définitif en ce qui a trait à l'utilisation de la mirtazapine pendant la grossesse. En effet, il faut savoir qu'idéalement, pour être en mesure de détecter un risque deux fois plus important que celui qui est observé dans la population générale, il est estimé que pas moins de 500 à 600 sujets exposés au médicament d'intérêt doivent être à l'étude.[190]

B. PRÉMATURITÉ, PETIT POIDS À LA NAISSANCE & PETIT POIDS À LA NAISSANCE EXPRIMÉ EN FONCTION DE L'ÂGE DE GESTATION

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs)**

Phenelzine et tranylcypromine

Aucune étude concernant les associations entre l'exposition aux IMAOs pendant la période de gestation et la prématurité, le petit poids à la naissance ou encore le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation n'a été trouvée dans la littérature.

- **Inhibiteurs de la recapture de dopamine et de la norépinephrine**

Bupropion

L'étude menée par Chun-Fai-Chan, déjà décrite ci-dessus, s'était également intéressée à l'association qu'il pouvait exister entre l'exposition au bupropion pendant la grossesse et les complications périnatales. Elle n'a rapporté aucune différence statistiquement significative en termes d'âge de gestation et de poids à la naissance entre les différents groupes de comparaison.[180]

- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-norépinephrine**

Venlafaxine

Au cours de leur étude prospective multicentrique, Einarson et *al.* avaient également investigué, en tant qu'objectif secondaire, les complications périnatales chez les enfants ayant été exposés à la venlafaxine durant la grossesse.[103] Aucune différence statistiquement significative en termes d'âge de gestation ($p=0.72$) ainsi que de poids à la naissance ($p=0.34$) n'avait été notée en comparant les différents groupes à l'étude. En 2004, une étude (série de cas) décrivant 11 femmes ayant été exposées à la venlafaxine durant le premier trimestre de grossesse a également rapporté que l'âge de gestation ainsi que le poids chez leurs enfants à la naissance étaient normaux.[182] En 2007, une autre étude, menée à l'aide des dossiers médicaux des patientes et dont l'un des objectifs principaux consistait à

comparer le taux de prématurité entre les femmes exposées aux ISRS (n=71) ou à la venlafaxine (n=6) durant le troisième trimestre de grossesse et les femmes n'ayant pas été traitées par antidépresseurs au moment de l'accouchement, a indiqué aussi qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes à l'étude (RC=2.4 ; 95% IC : 0.9, 6.3).[191] Cependant, l'étude de Lennestal et Kallen a rapporté que le risque de prématurité était plus important chez les enfants dont les mères avaient été exposées aux INRS/IRN en début de grossesse comparativement à la population générale (RC=1.60 ; 95% IC : 1.19, 2.15). [183] Par contre, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes à l'étude n'a été constatée concernant le petit poids à la naissance (RC=1.12 ; 95% IC : 0.74, 1.68) ou encore le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation (RC=0.68 ; 95% IC : 0.37, 1.24).

- **Inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase de type A**

Moclobémide

Aucune étude considérant l'association entre l'exposition à la moclobémide pendant la période de gestation et la prématurité, le petit poids à la naissance ou encore le petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation n'a été trouvée dans la littérature.

- **Modulateurs de la sérotonine**

Néfazodone

L'étude observationnelle menée par Mackay en 1999, dans le cadre d'un exercice de pharmacovigilance, a rapporté également n'avoir observé, parmi les 38 femmes exposées à la néfazodone durant le premier trimestre de grossesse, que deux naissances prématurées et un enfant présentant un petit poids à la naissance.[184]

Néfazodone et trazodone

L'étude prospective portant sur les nouveaux antidépresseurs réalisée par *Motherisk* avait également pour objectif secondaire de comparer l'âge de gestation et le poids à la naissance entre les enfants dont les mères diagnostiquées de dépression avaient été exposées à la néfazodone (n=89) ou à la trazodone (n=58) durant le premier trimestre de grossesse et les enfants dont les mères, diagnostiquées également de dépression, avaient été soumises soit à une autre classe d'antidépresseurs, soit à des agents médicamenteux de catégorie A. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les différents groupes de comparaison pour l'âge de gestation et le poids à la naissance des enfants à l'étude (respectivement $p=0.57$ et $p=0.24$). En 2004, suite à l'exposition de deux femmes à la néfazodone durant le premier trimestre de grossesse, des

complications périnatales ont été décrites. L'âge de gestation ainsi que le poids à la naissance des deux enfants exposés ont été rapportés comme étant normaux.[182]

- **Tétracycliques**

Amoxapine, maprotiline

Aucune étude concernant les associations entre l'exposition à l'amoxapine ou encore à la maprotiline pendant la période de gestation et la prématurité, le petit poids à la naissance et le petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation n'a été trouvée dans la littérature.

- **Tétracycliques pipérazine**

Mirtazapine

En 2001, Saks a décrit sept femmes auxquelles on avait administré de la mirtazapine en cours de grossesse à un dosage quotidien se situant entre 7.5 mg/jour et 45 mg/jour dans le but de traiter leur dépression, leur anxiété ou encore leur hyperémèse.[186] Au cours de cette étude, aucune complication périnatale suite à l'exposition à la mirtazapine pendant la grossesse n'a été rapportée. L'exposition à la mirtazapine au cours de la 25^e semaine de gestation a aussi déjà été décrite chez une patiente âgée de 25 ans qui

n'avait pas répondu aux médicaments administrés initialement pour traiter son hyperémèse et qui avait subi une importante perte de poids.[192] Suite à ces différentes expositions médicamenteuses, il n'a été observé aucune malformation chez son nouveau-né, suivi jusqu'à l'âge de six mois. Yaris, au cours de son étude, a également rapporté que parmi les femmes exposées à la mirtazapine durant le premier trimestre de grossesse (n=9), aucune n'avait mis au monde des enfants prématurés ou de petit poids à la naissance.[182] Enfin, les résultats de l'étude de Djulus et *al.* sont allés également dans le même sens : ils ont indiqué qu'ils n'avaient mis en évidence aucune différence statistiquement significative en termes d'âge de gestation entre d'une part, les enfants dont les mères avaient été exposées à la mirtazapine pendant la grossesse et les enfants dont les mères avaient été soumises aux autres antidépresseurs ($p=0.60$), et d'autre part, entre les enfants dont les mères avaient été exposées à la mirtazapine pendant la grossesse et les enfants dont les mères avaient été traitées par agents médicamenteux de catégorie A ($p=0.06$).[189] Quant au poids à la naissance, les mêmes conclusions ont été tirées entre les différents groupes de comparaison (respectivement $p=0.4$ et $p=0.08$). À l'inverse, concernant la prématurité, une différence statistiquement significative a été observée entre le groupe d'enfants exposés à la mirtazapine et celui qui avait été soumis à des agents médicamenteux de catégorie A ($p=0.04$).[189]

LISTE DES ÉTUDES INCONTOURNABLES CONCERNANT L'ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX ANTIDÉPRESSEURS PENDANT LA PÉRIODE DE GESTATION ET LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES MAJEURES, LA PRÉMATURITÉ, LE PETIT POIDS À LA NAISSANCE & LE PETIT POIDS À LA NAISSANCE EXPRIMÉ EN FONCTION DE L'ÂGE DE GESTATION

N°	Auteurs	Année	Titre	Journal
1	Alwan, S., et al.	2007	<i>Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects</i>	N Engl J Med
2	Louik, C., et al.	2007	<i>First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects</i>	N Engl J Med
3	Kallen, B.A., et al.	2007	<i>Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. Birth Defects Research (Part A)</i>	Clinical and Molecular Teratology
4	Berard, A., et al.	2007	<i>First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage</i>	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol
5	Chambers, C.D., et al.	2006	<i>Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn</i>	N Engl J Med
6	Oberlander, T.F., et al.	2006	<i>Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data</i>	Arch Gen Psychiatry
7	Kallen, B.A., et al.	2006	<i>Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect</i>	Reprod Toxicol
8	Malm, H., et al.	2005	<i>Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy</i>	Obstet Gynecol
9	Diav-Citrin, O., et al.	2005	<i>Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study</i>	Reprod Toxicol
10	Einarson, T.R., et al.	2005	<i>Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies</i>	Pharmacoepidemiol Drug Saf

11	Kallen, B.	2004	<i>Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy</i>	Arch Pediatr Adolesc Med
12	Zeskind, P.S., et al.	2004	<i>Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior</i>	Pediatrics
13	Hendrick, V., et al.	2003	<i>Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication</i>	Am J Obstet Gynecol
14	Simon, G.E., et al.	2002	<i>Outcomes of prenatal antidepressant exposure</i>	Am J Psychiatry
15	Nulman, I., et al.	2002	<i>Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study</i>	Am J Psychiatry
16	Ericson, A., et al.	1999	<i>Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy</i>	Eur J Clin Pharmacol
17	Kulin, N.A., et al.	1998	<i>Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study</i>	JAMA
18	Goldstein, D.J., et al.	1997	<i>Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn</i>	Obstet Gynecol
19	Nulman, I., et al.	1997	<i>Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs</i>	N Engl J Med
20	McElhatton, P.R., et al.	1996	<i>The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS)</i>	Reprod Toxicol
21	Chambers, C.D., et al.	1996	<i>Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine</i>	N Engl J Med
22	Goldstein, D.J.	1995	<i>Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn</i>	J Clin Psychopharmacol
23	Pastuszek, A., et al.	1993	<i>Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac)</i>	JAMA

2.4.5 LES COÛTS LIÉS À LEUR UTILISATION

À notre connaissance, il n'a été effectué aucune évaluation économique visant à déterminer ce que coûtent, d'une part, les femmes traitées suite à des troubles psychiatriques pendant la grossesse et d'autre part, celles qui ne le sont pas. Pourtant, jusqu'à présent, la littérature semblait suggérer que la dépression anténatale non soignée avait pour conséquence des complications périnatales substantielles[53] et donc, allait entraîner des coûts non négligeables sur le système de soins.[193, 194] De plus, sans parler des coûts associés aux complications périnatales, il est connu depuis longtemps que la dépression par elle-même ainsi que les troubles de l'humeur en général représentent un fardeau économique pour notre société. Cette constatation est particulièrement valable lorsque la phase de rémission des patients n'est pas tout à fait complète, car ils sont sujets au risque de rechutes.[195-197] La durée de traitement à l'aide des antidépresseurs a déjà été rapportée dans la littérature comme étant un facteur permettant de parvenir au contrôle de la dépression.[198] Ainsi, que ce soit du point de vue de la mère ou de l'enfant, il semblerait y avoir des conséquences cliniques, sociales et économiques très importantes lorsqu'on néglige de traiter la dépression anténatale.[199] De plus, dernièrement, le dépistage périnatal de la dépression ainsi que la mise en place précoce des interventions

pharmacologiques accompagnées de psychothérapie pendant la période anténatale et post-partum ont également démontré leur efficacité.[200, 201]

CHAPITRE 3 : MÉTHODES

3.1 SOURCE DE DONNÉES

Dans ce programme de recherche, les risques et bénéfices associés à l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse ont été évalués à partir du registre des grossesses du Québec mis en place grâce au jumelage des bases de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), de Med-Écho (Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière), et de l'ISQ (Institut de la statistique du Québec). Un questionnaire auto-administré rempli par les femmes à l'étude est venu également compléter ce dispositif.

3.1.1 RAMQ

Instituée en 1969, la RAMQ a été créée pour mettre en place un régime public d'assurance maladie. Depuis sa création, elle a participé au bon fonctionnement du système de santé québécois et a contribué à son évolution. Les bases de données de la RAMQ incluent différents fichiers concernant les bénéficiaires du régime d'assurance publique ; l'un d'eux se rapporte aux soins médicaux et un autre aux médicaments dispensés.

L'admissibilité au programme public des soins médicaux est universelle. Depuis le 1^{er} novembre 1970, toute personne résidant au Québec se voit couverte par la RAMQ, qui prévoit la gratuité de la majeure partie des soins médicaux disponibles sur le territoire. Tous les résidents du Québec sont ainsi assurés, tant pour le coût des visites chez le médecin et les procédures qui y sont associées que pour les hospitalisations.

En ce qui concerne le régime général d'assurance médicaments (RGAM), c'est le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec qui l'a conçu afin que tous les citoyens québécois bénéficient d'un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par leur état de santé, et ce, quelle que soit leur situation financière. En fait, avant le 1^{er} janvier 1997, le programme d'assurance aux médicaments de la RAMQ couvrait seulement les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que les prestataires de l'assistance-emploi (aide sociale) et leurs enfants pour les médicaments. Après le 1^{er} janvier 1997, le RGAM a été modifié pour inclure également les employés qualifiés d'adhérents ainsi que les membres de leur famille ne disposant pas d'un programme privé d'assurance collective. De façon générale, le principe de ce programme d'assurance médicaments est simple. Les personnes couvertes par le régime public doivent payer une prime, qu'elles achètent ou non des médicaments. À titre d'exemple, le montant de la prime annuelle calculée pour la période du 1^{er} juillet 2006 au 30 juin 2007 varie de 0 à 538 dollars par adulte selon le revenu familial net. Cependant,

certaines personnes assurées par le régime public sont exemptées du paiement de la prime : il s'agit des enfants des personnes assurées, des prestataires de l'assistance-emploi et des personnes de 65 ans et plus qui reçoivent le montant maximal du supplément de revenu garanti (SRG) pendant toute l'année d'imposition. Certains frais de co-assurance doivent également être assumés par le bénéficiaire. A ce jour, ces frais varient entre 25% et 29% du coût des médicaments dispensés en fonction du statut du bénéficiaire et ils sont assujettis à un maximum mensuel qui lui aussi, varie selon les conditions socio-économiques du prestataire. Approximativement 43% des résidents québécois sont couverts par ce programme médicaments de la RAMQ.[202] Il est également estimé qu'au Québec, environ 36% des femmes âgées de 15 à 45 ans[202, 203] et 27% des femmes enceintes[204] en bénéficient.

Il est ainsi possible de retrouver, dans le fichier médical et pharmaceutique de la RAMQ, des informations relatives aux services médicaux rendus aux bénéficiaires par les médecins de première ligne et les spécialistes (autre que les hospitalisations) et aux prescriptions assurables de pharmacothérapies remises en pharmacie. Tous les fichiers de la RAMQ contiennent un numéro d'identification spécifique à chacun des bénéficiaires, le numéro d'assurance maladie (NAM), qui permet de lier l'information entre les différents fichiers de données décrits ci-dessus. Par conséquent, il est aisé d'apprécier dans le temps, pour chaque bénéficiaire de la RAMQ, son utilisation de services

médicaux et pharmaceutiques. Cette information individuelle peut remonter aussi loin que l'année 1983. De plus, elle est disponible tant et aussi longtemps que l'utilisation des ressources extraites des bases de données survient à un moment où l'individu est admissible aux bénéfices qu'offre ce programme public d'assurance. Le fichier de réclamation se rapportant aux soins médicaux contient principalement des informations sur les caractéristiques du patient (incluant l'âge, le sexe et le lieu de résidence), des renseignements sur son prescripteur si le patient bénéficie du programme d'assurance médicaments de la RAMQ (incluant l'âge, le sexe, la spécialité, l'année et le lieu de graduation), et enfin des données concernant les visites externes (incluant les visites aux urgences). Il comprend aussi des informations concernant la date et le type de service reçu (code de procédures). Les diagnostics sont classifiés selon la Classification internationale des maladies, neuvième révision (CIM-9).[205]

Le fichier pharmaceutique contient essentiellement des informations sur la date de remise des médicaments, la formulation, la dose, la durée de la prescription ainsi que la quantité dispensée. Il englobe aussi des informations à caractère sociodémographique telles que le statut d'assurance médicament du bénéficiaire (adhérent ou prestataire de l'assistance-emploi) au moment du remboursement. Les médicaments prescrits à l'hôpital ne sont pas pris en compte dans ce fichier.

3.1.2 MED-ÉCHO

Med-Écho, mis en place depuis 1980, est une base de données à caractère semi-administratif incluant tous les congés des séjours hospitaliers à court terme. Celle-ci contient ainsi des données hospitalières pour tous les résidents du Québec. Elle comporte principalement les caractéristiques démographiques des patients hospitalisés (âge et sexe), le diagnostic principal d'admission et les diagnostics secondaires (jusqu'au nombre de 15), la durée du séjour, la date d'admission et la date de sortie de l'hôpital, le type d'hôpital où le patient a été admis, aussi bien que les services reçus durant l'hospitalisation (ceci excluant les prestations reçues au service des urgences et durant les visites externes). Concernant les informations contenues dans Med-Écho spécifiquement liées à la période de gestation, elles englobent aussi le poids à la naissance ainsi que l'âge de gestation des nouveau-nés. L'âge de gestation des nouveau-nés est rapporté par le médecin à la naissance d'après l'échographie réalisée à la vingtième semaine de grossesse. Tous les diagnostics dans Med-Écho étaient codés selon le système de classification CIM-9 jusqu'en mars 2006 et sont codés depuis avril 2006 selon le système de classification CIM-10.[205] Il a également déjà été démontré que les diagnostics médicaux enregistrés dans Med-Écho étaient valides et précis.[206]

3.1.3 ISQ

L'Institut de la statistique du Québec a été institué par une loi adoptée par l'Assemblée nationale du Québec le 19 juin 1998. La loi sur l'Institut de la statistique du Québec[207] définit la mission de l'organisme comme suit :

« L'Institut a pour mission de fournir des informations statistiques qui soient fiables et objectives sur la situation du Québec quant à tous les aspects de la société québécoise pour lesquels de telles informations sont pertinentes... L'Institut établit et tient à jour le bilan démographique du Québec. À cette fin, il recueille et compile les données notamment sur les naissances, les mariages, les décès, l'immigration et l'émigration. Il procède en outre, annuellement, à une estimation de la population des municipalités... »

Le fichier des événements démographiques du Québec (registre des naissances et des décès), géré par l'ISQ, est ainsi capable de fournir des informations à caractère démographique sur la mère, le père ainsi que leurs enfants (l'âge de gestation et le poids à la naissance sont aussi disponibles dans cette base de données pour les naissances vivantes et les mortinaissances). Plusieurs des informations contenues dans ce fichier ont également déjà été validées, dont l'âge de gestation et le poids à la naissance de l'enfant.[208]

3.1.4 REGISTRE DE GROSSESSES DU QUÉBEC

Les bases de données de la RAMQ et Med-Écho ont la possibilité d'être reliées entre elles à l'aide du NAM mentionné précédemment et que chaque individu au Québec se voit attribuer. Les bases de données de la RAMQ et de l'ISQ peuvent également être combinées en utilisant la date de naissance de la mère et de l'enfant ainsi que leurs noms et prénoms respectifs pour finalement être en mesure de jumeler ces trois bases de données et permettre ainsi de créer le Registre de grossesses du Québec. Le lien entre les bases de données s'est donc effectué selon une approche déterministe. Les bases de données de la RAMQ, de Med-Écho et de l'ISQ ont déjà été utilisées dans le passé pour la recherche épidémiologique périnatale.[146, 209-211]

Le Registre de grossesses du Québec contient des données relatives à toutes les femmes du Québec ayant reçu au moins un code de procédure ou un diagnostic en lien avec la grossesse entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2003 (**Annexe 1**) et répondant aux critères d'inclusion suivants :

- 1) Elles devaient être âgées de 15 à 45 ans à la date d'entrée dans la cohorte (première journée d'âge de gestation) définie comme étant la première journée des dernières menstruations (données disponibles dans Med-Écho et l'ISQ).

- 2) Avoir été assurées par le programme médicaments de la RAMQ pour une période minimum de 12 mois avant la grossesse ainsi que pendant toute la durée de celle-ci.

À l'aide de ce registre, il a pu être établi le profil sociodémographique des femmes à l'étude, ce qui a permis d'évaluer leur utilisation du système de santé en termes de services médicaux utilisés (consultations externes, hospitalisations et visites aux urgences) et de prescriptions pharmaceutiques dispensées et donc, finalement, d'étudier plusieurs conséquences néonatales.

Il est important de mentionner, pour les besoins spécifiques liés au programme de recherche présenté ici, que les antidépresseurs appartenaient à la liste des médicaments remboursés de la RAMQ sur la période de suivi des femmes enceintes, c'est-à-dire sur une durée s'échelonnant réellement du 1^{er} janvier 1997 au 31 décembre 2003. En effet, les femmes devaient être assurées, pour leurs médicaments de la RAMQ, pour une période minimum de 12 mois avant de pouvoir faire partie de la cohorte à l'étude.

3.1.5 QUESTIONNAIRE

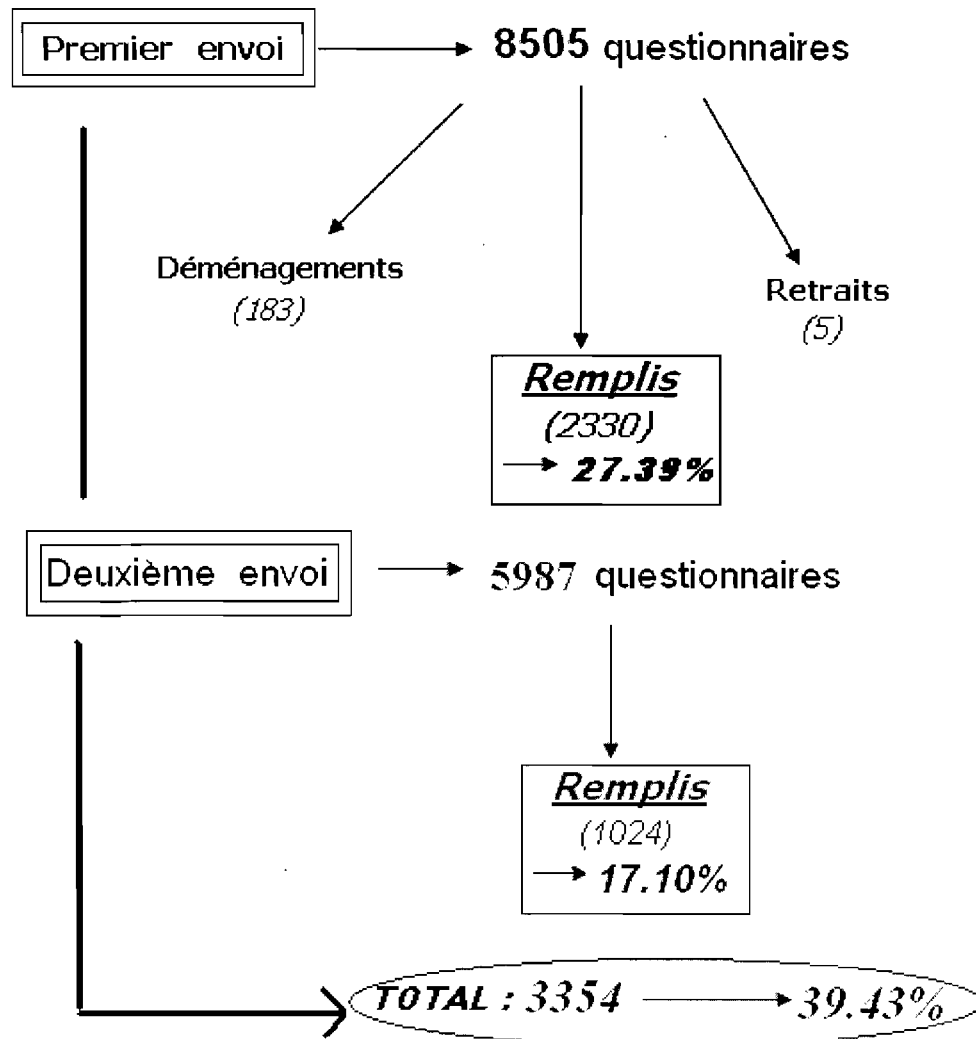
Le questionnaire, développé par l'équipe Bérard et *al.* dans le cadre de l'étude québécoise sur la grossesse, l'allaitement et la santé de la mère et de l'enfant (**Annexe 2**) visait à évaluer l'impact des habitudes de vie durant la grossesse sur la mère et l'enfant ; il a donc été utilisé pour compléter les informations disponibles dans le Registre de grossesses du Québec. Ce questionnaire, formulé en français et en anglais, a été envoyé en octobre 2006 aux 8 505 femmes appartenant à différentes cohortes présélectionnées à l'intérieur du registre pour répondre aux besoins spécifiques de chaque étude. Il a ainsi permis d'obtenir des informations sur d'importantes variables confondantes ou des facteurs de risque absents des bases de données initialement utilisées. Toutes les femmes ayant obtenu un diagnostic de troubles mentaux et ayant accouché d'une naissance vivante l'ont reçu. En effet, il pouvait apporter des informations concernant l'historique de grossesse des femmes enceintes (parité), de déterminer leur statut sociodémographique (salaire, niveau d'éducation, statut marital, race/ethnie, IMC, prise de poids pendant la grossesse), ou encore d'évaluer leurs habitudes de vie pendant la période de gestation (consommation de tabac, d'alcool, de drogues illicites et de caféine). Puisque chaque questionnaire possédait également un numéro d'identification unique (1 à 8 505) correspondant au NAM d'une mère et d'un enfant appartenant en particulier

au Registre de grossesses du Québec, ils allaient pouvoir par la suite être liés directement à ce dernier.

Lors de son envoi, ce questionnaire était également accompagné d'un formulaire de consentement (**Annexe 3**) de participation à l'étude, que les femmes devaient obligatoirement signer et retourner pour que les informations fournies puissent être utilisées. Une lettre de rappel était également expédiée aux différentes femmes sélectionnées pour participer à l'étude si ces dernières tardaient à renvoyer leur questionnaire, leur formulaire de consentement ou bien les deux. En effet, lors du premier envoi, les questionnaires avaient été retournés par 2 330 femmes, ce qui correspondait à un premier taux de réponse de 27.4%. Le même questionnaire a donc été envoyé une seconde fois, dans le but d'augmenter ce taux de réponse. En février 2007, les 5 987 femmes qui n'avaient pas répondu au premier appel l'ont alors reçu à nouveau. Pendant toute la période d'envoi jusqu'à la clôture officielle de l'étude, une ligne téléphonique a été mise à disposition des participantes pour les assister et répondre à leurs questions. Toutes ces démarches ont été effectuées afin de minimiser les valeurs manquantes et d'améliorer la qualité de l'information obtenue. Le recueil des questionnaires a été arrêté officiellement le 30 avril 2007 avec un taux final de réponse de 39.4% (**Schéma ci-dessous**). Les répondantes et les non-répondantes présentaient les mêmes caractéristiques (**Article 3, tableau 1**). À la fin de l'étude, une lettre de remerciement et une récompense

de 5 dollars ont également été envoyées à toutes les femmes ayant participé à l'étude.

Schéma. Taux de participation à l'étude québécoise sur la grossesse, l'allaitement et la santé de la mère et de l'enfant



Ce questionnaire ou encore les résultats s'y rapportant ont été présentés à plusieurs reprises lors de conférences/colloques.[212-214] Ils servent à présent à investiguer diverses questions de recherche en épidémiologie périnatale.[215]

3.2 POPULATION À L'ÉTUDE

La population source correspondait ainsi à toutes les grossesses incluses dans le Registre de grossesses du Québec. Celui-ci contient approximativement 152 000 femmes ayant connu une grossesse sur la période d'étude considérée. D'autres critères d'inclusion et d'exclusion ont été ensuite ajoutés pour répondre aux besoins spécifiques de chaque question de recherche. De plus amples détails sur ces critères de sélection seront donnés au cours des prochaines sections.

L'approbation quant à la réalisation de ce programme de recherche sur les antidépresseurs a été obtenue par le comité d'éthique du centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine (**Annexe 4**). Le lien entre les différentes bases de données et le questionnaire a été approuvé par la Commission d'accès à l'information du Québec (CAI) (**Annexe 5**).

3.3 MÉTHODE POUR L'ÉTUDE 1 :

'PREVALENCE AND PREDICTORS OF ANTIDEPRESSANT USE IN A COHORT OF PREGNANT WOMEN'

3.3.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 1

Les objectifs de l'étude 1 étaient :

1. De déterminer la prévalence d'utilisation des antidépresseurs avant, pendant et après la grossesse.
2. De décrire les classes d'antidépresseurs utilisées pendant la grossesse, le dosage reçu ainsi que les changements de thérapie.
3. D'identifier les déterminants associés à l'utilisation des antidépresseurs en début et en fin de grossesse.

3.3.2 HYPOTHÈSES LIÉES À L'ÉTUDE 1

Aucune hypothèse n'a été formulée, puisqu'il s'agissait d'une étude descriptive d'utilisation des antidépresseurs avant, pendant et après la période de gestation.

3.3.3 COHORTE SÉLECTIONNÉE POUR L'ÉTUDE 1

Pour les besoins de l'étude 1, les femmes incluses dans le Registre de grossesses du Québec et remplissant également le critère d'admissibilité suivant ont été considérées : être assurées par le programme médicaments de la RAMQ sans interruption durant les 12 mois suivant leur fin de grossesse (définie comme la date calendrier d'un avortement thérapeutique, une fausse couche ou encore un accouchement). Par ailleurs, si une femme avait plus d'une grossesse pendant la période de sélection, c'est-à-dire entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2002, seule la première grossesse sur la période de suivi définie à l'aide de la date calendrier était considérée.

3.3.4 PRÉVALENCE D'UTILISATION DES ANTIDÉPRESSEURS

La prévalence générale d'utilisation de tous les antidépresseurs retrouvés dans la cohorte à l'étude a été calculée durant les 12 mois précédant la première journée d'âge de gestation en divisant le nombre de femmes recevant au moins une prescription pour un antidépresseur au cours de ces 12 mois par le nombre total de femmes présentes dans la cohorte à l'étude dans cette période-ci. Le même calcul a été effectué pour la période « durant la grossesse » (1^{ère} journée d'âge de gestation – fin de grossesse) ainsi que pour la période « après grossesse » définie comme la période des 12 mois

suivant la fin de grossesse. La prévalence d'utilisation des antidépresseurs a aussi été calculée selon les trimestres d'exposition (1^{er} trimestre : ≤ 14 semaines d'âge de gestation ; 2^e trimestre : > 14 à ≤ 26 semaines d'âge de gestation ; 3^e trimestre : > 26 semaines de gestation) en divisant le nombre de femmes ayant reçu au moins une prescription pour un antidépresseur au cours de chacun des trimestres respectifs par le nombre total de femmes présentes à l'intérieur de ces trois périodes (mais selon qu'il s'agissait d'un avortement, d'une fausse couche ou d'un accouchement, certaines femmes pouvaient seulement être comptées dans le dénominateur pendant le premier trimestre de grossesse et/ou le deuxième trimestre). Par ailleurs, lorsque la durée de la prescription dispensée chevauchait plusieurs trimestres, la femme était considérée comme étant exposée dans chacun des trimestres dont il était question. Après avoir calculé la prévalence générale d'utilisation des antidépresseurs, la prévalence d'utilisation a également été calculée selon la classe et le type d'antidépresseur reçu afin d'être en mesure de décrire plus spécifiquement cette utilisation au cours de la période de gestation.

3.3.5 DOSAGE DES ANTIDÉPRESSEURS PENDANT LA GROSSESSE

Tout d'abord, seules les prescriptions des femmes diagnostiquées de dépression majeure (codes CIM-9 : 296.2 et 296.3) avant ou pendant la grossesse ont été considérées, puisque les doses recommandées pendant la

période de gestation (**Annexe 6**) publiées par l'Agence de la santé publique du Canada s'appliquaient uniquement à cette population-ci.[216]

Pour chaque prescription d'antidépresseurs, le dosage moyen quotidien a ensuite été calculé. La dose moyenne quotidienne reçue a alors été comparée à l'étendue des doses recommandées pour chaque antidépresseur par les lignes directrices[216] pour déterminer s'il s'agissait d'un dosage optimal, d'un sous-dosage ou encore d'un surdosage. Par ailleurs, puisque les doses d'antidépresseurs prescrites sont souvent très faibles durant les premières semaines de traitement, la borne inférieure de l'étendue recommandée a été considérée comme ayant une efficacité clinique afin de ne pas sous-estimer le dosage moyen quotidien reçu par les femmes pendant la période de gestation.[216] Ainsi, il a été possible de déterminer le pourcentage de prescriptions appropriées pendant la grossesse en divisant toutes les prescriptions avec un dosage optimal par le nombre total de prescriptions dispensées pendant la grossesse. Le même calcul a été effectué pour déterminer le pourcentage de prescriptions avec un sous-dosage et un surdosage.

3.3.6 CHANGEMENTS D'ANTIDÉPRESSEURS PENDANT LA GROSSESSE

Il était jugé qu'il y avait un changement de thérapie lorsqu'une femme recevant un type particulier d'antidépresseurs avant la grossesse ne

renouvelait pas sa prescription au cours du premier trimestre de grossesse mais en revanche allait recevoir une nouvelle prescription avec un autre type d'antidépresseurs. Ainsi, les femmes ayant simplement ajouté un antidépresseur pendant le premier trimestre de grossesse au traitement déjà en cours n'étaient pas considérées comme ayant changé d'antidépresseurs. De même, il n'était pas estimé que les femmes diminuant le nombre d'antidépresseurs reçus ou bien arrêtant complètement leur thérapie pendant le premier trimestre de grossesse aient changé d'antidépresseurs.

3.3.7 DÉTERMINANTS D'UTILISATION DES ANTIDÉPRESSEURS EN DEBUT ET EN FIN DE GROSSESSE

Les femmes étaient considérées comme exposées aux antidépresseurs en début de grossesse (1^{ère} journée d'âge de gestation) et en fin de grossesse (date calendrier de l'accouchement) si elles remplissaient au moins une prescription au cours de la journée même ou bien si la durée d'une prescription reçue antérieurement couvrait l'une de ces deux journées. De plus, il a été accordé une période de grâce de sept jours entre le renouvellement de deux prescriptions où les femmes continuaient à être considérées comme étant soumises aux antidépresseurs. Cette courte période de grâce a été déterminée en prenant en considération la nature chronique des troubles psychiatriques et leur besoin d'être traitées continuellement. Ainsi, une patiente ayant un délai de plus de sept jours entre

deux prescriptions était considérée comme ayant arrêté sa thérapie. Celle-ci permettait de tenir compte des erreurs de saisies d'entrées de données ou encore de l'éventualité que les femmes pouvaient toujours avoir en leur possession un restant de pilulier dans leur armoire à pharmacie.

Les variables suivantes, identifiées dans la littérature comme pouvant être des déterminants potentiels d'utilisation d'antidépresseurs en début de grossesse ont alors été mesurées lors de la première journée d'âge de gestation et ont été considérées dans les modèles de régression : l'âge maternel, le lieu de résidence (urbain *versus* rural), le statut socio-économique (adhérente *versus* prestataire de l'assistance-emploi) ainsi que l'année calendrier. Les variables suivantes ont aussi été jugées comme pouvant être des déterminants d'utilisation des antidépresseurs en début de grossesse, mais ont été mesurées durant l'année précédant la première journée d'âge de gestation : le nombre de médicaments différents prescrits (autres que les antidépresseurs), le nombre de prescripteurs différents, la présence d'au moins un diagnostic de fausse couche/avortement, le nombre de visites chez le médecin, la présence d'au moins une admission à l'hôpital ou aux urgences et enfin, la présence d'au moins un diagnostic de dépression (codes CIM-9 : 296.x ; 300.4 ; 309 ; 311).

Les comorbidités suivantes, mesurées avant et pendant la période de gestation, ont aussi été considérées : le diabète chronique ou gestationnel (codes CIM-9 : 250.0-250.9, 271.4, 790.2, 648.0, 648.8 ou utilisation

d'hypoglycémiantes orales/insuline), l'hypertension chronique ou gestationnelle (codes CIM-9 : 401.0-405.9, 362.1, 416.0, 437.2, 796.2 ou utilisation d'antihypertenseurs) et l'asthme (codes CIM-9 : 493 et utilisation d'antiasthmatiques).

Les mêmes variables que celles qui ont été citées ci-dessus ont été considérées pour identifier les déterminants d'utilisation d'antidépresseurs en fin de grossesse. Cependant, dans ce cas-ci, seules les femmes ayant donné naissance (exclusion des femmes ayant subi une fausse couche/avortement) ont été étudiées afin d'avoir une période de suivi suffisamment longue et homogène pendant la grossesse pour identifier correctement les déterminants d'utilisation en fin de grossesse. De plus, des variables spécifiques à la période de gestation et mesurées pendant cette période-ci, telles que les visites prénatales ou encore l'âge de gestation de l'enfant, qui pouvaient être des déterminants potentiels d'utilisation d'antidépresseurs en fin de grossesse, ont aussi été prises en considération.

3.3.8 ANALYSES STATISTIQUES

Les statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser la population à l'étude. C'est le test de McNemar qui a été employé pour comparer les prévalences d'utilisation des antidépresseurs, d'une part, entre l'année précédant la première journée d'âge de gestation et le premier trimestre de

grossesse, et d'autre part, entre l'année précédant la première journée d'âge de gestation et l'année suivant la fin de la grossesse. Le modèle de régression logistique non conditionnel a été utilisé pour identifier et quantifier les déterminants d'utilisation d'antidépresseurs lors de la première journée d'âge de gestation et à la date de l'accouchement.

Toutes les analyses étaient bidirectionnelles et une valeur $p < .05$ était considérée comme statistiquement significative. La version SAS 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) a été utilisée pour mener à terme toutes les analyses.

3.4 MÉTHODE POUR L'ÉTUDE 2 :

'DURATION OF ANTIDEPRESSANT USE DURING PREGNANCY AND RISK OF MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS'

3.4.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 2

Les objectifs de l'étude 2 étaient de :

1. Déterminer si la durée d'exposition aux antidépresseurs au cours du premier trimestre de grossesse était associée au risque de malformations congénitales majeures chez les enfants dont les mères avaient été diagnostiquées de troubles psychiatriques avant la grossesse.

2. Évaluer l'association entre l'exposition aux antidépresseurs définie de façon dichotomique et selon la classe d'antidépresseurs utilisée avec les malformations congénitales majeures.

3.4.2 HYPOTHÈSES LIÉES À L'ÉTUDE 2

Cette étude est la première à s'être intéressée à l'impact de la durée d'exposition aux antidépresseurs sur les malformations congénitales majeures pendant le premier trimestre de grossesse. Étant donné que le risque de rechute, de symptômes de dépression, de comportements néfastes tels que le tabagisme sont des conséquences directes de l'arrêt des antidépresseurs pendant la grossesse, notre hypothèse était que plus la durée d'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse était longue, plus les troubles psychiatriques sous-jacents étaient contrôlés et donc moins le risque de malformations congénitales était élevé.

3.4.3 COHORTE SÉLECTIONNÉE POUR L'ÉTUDE 2

Seules les femmes identifiées à partir du Registre de grossesses du Québec et remplissant des critères d'admissibilité spécifiques ont été incluses dans cette étude. Ces dernières devaient avoir été diagnostiquées d'au moins un trouble psychiatrique (codes CIM-9 : 290-319) survenu avant leur grossesse et avoir utilisé un antidépresseur pour une période minimum de 30 jours

durant l'année précédant la première journée d'âge de gestation. Par ailleurs, les femmes ayant reçu un diagnostic en lien avec une condition psychotique ou bien un diagnostic de retard mental (codes CIM-9 : 290-295, 297-299, 302, 303, 305-308, 312, 314-319) étaient exclues, puisque leur chance d'être traitées à l'aide des antidépresseurs était quasiment nulle. Les femmes devaient aussi avoir connu une grossesse se terminant par un accouchement (naissance vivante ou mortinaissance). Les femmes ayant subi un avortement ou une fausse couche n'étaient ainsi pas sélectionnées, puisqu'il était impossible, de par la nature des données disponibles dans le registre, de déterminer si ces enfants présentaient ou non une malformation congénitale majeure. Si une femme accouchait de plus d'un enfant, chacun était considéré de manière indépendante dans les analyses. En effet, le pourcentage de multiparité étant très faible au sein de cette cohorte, l'indépendance des observations était conservée et l'impact sur les estimations était donc négligeable. Finalement, si une femme avait plus d'une grossesse pendant la période de sélection (c'est-à-dire entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2002), seule la première grossesse rencontrant les critères de sélection était considérée.

3.4.4 DEVIS DE L'ÉTUDE 2

Au sein de cette nouvelle cohorte créée en fonction des besoins de l'étude 2, une étude cas-témoins a été réalisée pour déterminer si la durée d'exposition

aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse augmentait le risque de malformations congénitales majeures à la naissance. Ainsi, la date index pour les cas et les témoins était la date calendrier de l'accouchement.

3.4.5 DÉFINITION DES CAS ET DES TEMOINS

Une femme était jugée comme un cas si son enfant avait été diagnostiqué d'au moins une malformation congénitale majeure à l'accouchement ou durant les 12 mois suivant la fin de grossesse. Pour identifier la présence d'une malformation congénitale majeure chez le nouveau-né, les codes CIM-9 suivants ont été considérés : 740, anencéphalies et malformations similaires ; 741, *spina bifida* ; 742, autres malformations congénitales du système nerveux ; 743, malformations congénitales des yeux ; 744, malformations congénitales des oreilles, du visage et du cou ; 745, malformations du *bulbus cordis* et malformations cardiaques septales ; 746, autres malformations congénitales du cœur ; 747, autres malformations congénitales du système circulatoire ; 748, malformations congénitales du système respiratoire ; 749, fissure palatine et bec-de-lièvre ; 750, autres malformations congénitales de l'appareil digestif supérieur ; 751, autres malformations congénitales du système digestif ; 752, malformations congénitales des organes génitaux ; 753, malformations congénitales du système urinaire ; 754, certaines difformités congénitales musculo-squelettiques ; 755, autres malformations congénitales limbiques ; 756, autres

malformations congénitales musculo-squelettales ; 757, malformations congénitales du tégument ; 758, anomalies chromosomiques ; 759, autres malformations congénitales sans spécification. Par ailleurs, il est important de mentionner que nous avons considéré l'année suivant l'accouchement pour prendre en compte le plus de cas possibles, sachant que les malformations congénitales ne sont pas toujours détectables à la naissance. Seules les malformations congénitales majeures ont été retenues et les malformations mineures ont donc été exclues (codes CIM-9 : 743.6, 744.1-744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2-757.6, 757.8, 757.9, 758.4).[217] Nous avons aussi considéré les enfants mort-nés comme des cas afin de ne pas sous-estimer l'association entre l'exposition aux antidépresseurs et les malformations congénitales majeures. Enfin, les femmes dont les enfants n'avaient été diagnostiqués d'aucune malformation congénitale à la naissance, qu'elle soit majeure ou mineure, ont été prises en considération en tant que témoins.

3.4.6 ÉVALUATION DE L'EXPOSITION AUX ANTIDÉPRESSEURS

Pour chaque cas et témoin, nous avons évalué l'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse (0-14^e semaine de gestation complète). Une femme était considérée comme étant exposée si elle remplissait au moins une prescription d'antidépresseur pendant le premier trimestre de grossesse ou bien si la durée de la prescription

dispensée avant la première journée d'âge de gestation empiétait sur le premier trimestre de grossesse. Un algorithme a alors été développé pour calculer le nombre exact de journées pendant lesquelles les femmes avaient été exposées aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse. Cet algorithme reposait principalement sur l'ajout des durées de prescriptions, mais il était aussi capable de tenir compte du fait que les femmes pouvaient recevoir plusieurs antidépresseurs en même temps, en évitant ainsi un double comptage des journées d'exposition pendant le premier trimestre. Cet algorithme était également à même de soustraire le temps pouvant s'écouler entre le renouvellement de deux prescriptions. Cependant, il était toujours accordé une période de grâce de sept jours, telle que définie précédemment (**Section 3.3.7**). De plus, cet algorithme ne comptabilisait que les journées spécifiques au premier trimestre, c'est-à-dire les journées uniquement comprises entre la 0 et 14^e semaine de gestation complète. La durée d'une prescription pouvait donc être tronquée si cette dernière commençait dans la période précédant la première journée d'âge de gestation ou bien si elle empiétait sur le deuxième trimestre de grossesse. L'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre a ensuite été définie de trois manières :

- 1) dichotomique (oui/non) afin de pouvoir comparer cette étude avec les études déjà publiées ;

- 2) selon le nombre de journées d'exposition : 0 jour, 1 – 30 jours, 31 – 60 jours et ≥ 61 jours ;
- 3) selon la classe thérapeutique utilisée : ISRS, tricyclique ou encore « autres antidépresseurs ».

Pour la classe des ISRS, le citalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline ont été considérés. Pour la classe des tricycliques, l'amitriptyline, la clomipramine, la désipramine, la doxépine, l'imipramine, la nortriptyline et la trimipramine ont été examinés et pour les « autres antidépresseurs », le bupropion, la mirtazapine, la moclobémide, la néfazodone, la trazodone et la venlafaxine. Une femme était considérée comme co-exposée aux antidépresseurs si elle avait reçu au moins deux classes d'antidépresseurs au cours du premier trimestre de grossesse : (ISRS – « autres antidépresseurs » ; ISRS – tricycliques ; « autres antidépresseurs » – tricycliques ; ISRS – « autres antidépresseurs » – tricycliques).

3.4.7 VARIABLES POTENTIELLEMENT CONFONDANTES

Les variables indépendantes ayant servi à construire les modèles de régression correspondent à toutes les caractéristiques sociodémographiques et cliniques disponibles dans les bases de données administratives ainsi que dans le questionnaire envoyé aux mères pouvant avoir un impact sur les

issues des grossesses étudiées. Ainsi, les variables indépendantes sélectionnées ont été jugées à l'aide de la littérature comme pouvant avoir la capacité de confondre l'association entre l'exposition aux antidépresseurs pendant la période de gestation et les malformations congénitales majeures. Les variables correspondant aux ressources de santé utilisées servant de *proxy* de sévérité pour les troubles psychiatriques ont été sélectionnées suivant le même raisonnement énoncé ci-dessus afin de construire les modèles de régression.

Les variables potentiellement confondantes mesurées lors de la première journée d'âge de gestation incluaient : l'âge maternel, le statut social (prestataire de l'assistance-emploi *versus* adhérente), le revenu ($> \$ 30\ 000$ *versus* $\leq \$ 30\ 000$), le lieu de résidence (rural *versus* urbain), la race/l'ethnie (noire, autres races *versus* caucasienne) et le statut marital (vivre seule *versus* vivre en couple). Durant l'année précédant la première journée d'âge de gestation et pendant la grossesse, la présence de comorbidités chez les femmes enceintes a été mesurée à l'aide des variables en lien direct avec l'utilisation du système de service de santé, telles que le nombre de prescripteurs différents, le nombre de médicaments différents utilisés autres que les antidépresseurs, la présence d'au moins une hospitalisation ou d'une visite aux urgences, le nombre de visites chez le médecin ou encore la présence de maladies comme le diabète chronique ou gestationnel (codes CIM-9 : 250.0-250.9, 271.4, 790.2, 648.0, 648.8 ou utilisation

d'hypoglycémisants oraux/insuline), l'hypertension chronique ou gestationnelle (codes CIM-9 : 401.0-405.9, 362.1, 416.0, 437.2, 796.2 ou utilisation d'antihypertenseurs) ou encore la présence d'asthme (codes CIM-9 : 493 et utilisation d'antiasthmatiques). Les variables potentiellement confondantes en lien avec l'historique de grossesse englobaient : la présence d'une procédure ou d'un diagnostic en lien avec la grossesse durant l'année précédant la grossesse étudiée ou encore le nombre de visites prénatales, le sexe du bébé et l'année calendrier de l'accouchement. Ont été pris notamment en considération : le sexe de l'enfant, sachant que les garçons présentent plus de risques que les filles d'avoir une malformation congénitale majeure à la naissance ; et l'année calendrier, afin de tenir compte de la tendance d'utilisation des antidépresseurs. De plus, pour prendre en considération la sévérité des troubles psychiatriques, les marqueurs suivants ont aussi été retenus : le nombre de journées d'exposition aux antidépresseurs durant l'année précédant la date de conception ; le nombre de diagnostics de troubles psychiatriques différents reçus avant et pendant la grossesse ; le nombre de visites chez le psychiatre avant et pendant la grossesse ; l'utilisation d'anxiolytiques/sédatifs (ex. les benzodiazépines) et d'anticonvulsivants (ex. les barbituriques) pendant la grossesse ; et enfin l'utilisation des antidépresseurs au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse. Il a également été tenu compte des habitudes de vie des femmes pendant la grossesse en considérant, dans les modèles, leur consommation de tabac (avoir cessé de fumer en cours de grossesse, avoir

continué tout au long de la grossesse *versus* n'avoir jamais fumé), leur consommation d'alcool (oui *versus* non) et leur consommation de drogues illicites (oui *versus* non).

3.4.8 ANALYSES STATISTIQUES

Les statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser la population à l'étude. Le modèle de régression logistique non conditionnel a été employé pour estimer le risque de malformation congénitale majeure associé à l'utilisation des antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse ainsi que les intervalles de confiance à 95% correspondants. Les mêmes analyses ont été réalisées lorsque l'exposition aux antidépresseurs était définie de manière dichotomique (oui/non) ou encore selon les classes utilisées.

D'autre part, d'après la taille de l'échantillon disponible ($n=2\ 329$), le ratio témoins/cas = 11 (2 140/189), en utilisant une erreur de type 1, $\alpha = 0.05$, une puissance $\beta = 0.80$ et une probabilité d'exposition chez les témoins égale à 0.49, il a été déterminé *a priori* qu'un rapport de cote égal à 1.5 était significativement détectable.

Les analyses de sous-groupes ont aussi été effectuées à l'aide des femmes ayant répondu aux questionnaires, afin de déterminer si l'absence de certains facteurs confondants dans les bases de données allait altérer les résultats

précédemment obtenus sur l'ensemble de la cohorte à l'étude. Les analyses étaient bidirectionnelles et une valeur $p < .05$ était considérée comme étant statistiquement significative. Le logiciel SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) a été utilisé pour les réaliser.

3.5 MÉTHODE POUR L'ÉTUDE 3 :

'ASSOCIATION BETWEEN ANTIDEPRESSANT USE DURING PREGNANCY AND INFANTS BORN SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE'

3.5.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 3

Les objectifs de l'étude 3 étaient :

1. De quantifier l'association entre l'exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse et le risque de petit poids exprimé en fonction de l'âge de gestation pour le nouveau-né selon la classe utilisée et le trimestre d'exposition.
2. D'identifier les principaux facteurs de risque associés au petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation en mettant une emphase particulière sur la maladie psychiatrique sous-jacente dont les mères avaient été diagnostiquées avant leur grossesse.

3.5.2 HYPOTHÈSES LIÉES À L'ÉTUDE 3

Jusqu'à présent, la plupart des études investiguant l'impact de l'utilisation des antidépresseurs sur l'âge de gestation et le poids à la naissance avaient considéré ces deux complications néonatales de manière indépendante. Or, ces dernières sont des mesures étroitement corrélées l'une avec l'autre. Ainsi, les résultats publiés dans la littérature sont souvent très contradictoires en ce qui a trait à la classe d'antidépresseurs et le trimestre de grossesse potentiellement responsable de l'augmentation du risque de prématurité et de faible poids à la naissance chez le nouveau-né. L'étude 3 se proposait donc d'évaluer l'association entre l'exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation, mesure capable d'exprimer le poids à la naissance en fonction de l'âge de gestation et définie selon une courbe de référence propre au Canada. Il était également tenu compte du sexe de l'enfant, en presumant que les résultats associés à cette étude seraient plus valides et fiables que ceux qui avaient été publiés jusqu'à présent.

3.5.3 COHORTE SÉLECTIONNÉE POUR L'ÉTUDE 3

Toutes les femmes rencontrant les critères d'admissibilité particuliers à l'étude 3 ont été considérées. Ceux-ci comprenaient :

- 1) avoir reçu, avant la grossesse, au moins un diagnostic de troubles psychiatriques définis selon la classification CIM-9 (codes : 290-319) ;
- 2) avoir utilisé les antidépresseurs pour une durée minimum de 30 jours au cours de l'année précédant la première journée d'âge de gestation ;
- 3) avoir donné naissance à un seul enfant vivant.

Par ailleurs, les femmes ayant reçu un diagnostic de troubles psychiatriques en lien avec des conditions psychotiques ou un retard mental (codes CIM-9 : 290-295, 297-299, 302, 303, 305-308, 312, 314-319) étaient exclues, puisque leur chance d'être traitées à l'aide des antidépresseurs était quasiment nulle. Les femmes étaient aussi refusées si leurs enfants étaient hypertrophiques à la naissance, c'est-à-dire s'ils se situaient dans la partie supérieure de la courbe de référence canadienne (>90^e percentile). Finalement, si une femme était enceinte plus d'une fois pendant la période de sélection (1^{er} janvier 1998 – 31 décembre 2002), seule la première grossesse rencontrant les critères d'admissibilité sur la période de suivi était considérée.

3.5.4 DEVIS DE L'ÉTUDE 3

Au sein de la cohorte décrite ci-dessus, une étude cas-témoins a été réalisée afin de déterminer l'association entre la classe d'antidépresseurs utilisée pendant la grossesse et le risque de petit poids à la naissance exprimé en

fonction de l'âge de gestation selon le trimestre d'exposition. La date index pour les cas et les témoins correspondait à la date calendrier de l'accouchement.

3.5.5 DÉFINITION DES CAS ET DES TÉMOINS

Un enfant était considéré comme étant un cas si son poids à la naissance, défini en fonction de l'âge de gestation, était inférieur au 10^e percentile de la courbe de référence canadienne établie aussi selon le sexe de l'enfant.[218] Les témoins correspondaient aux enfants ayant un poids normal pour leur âge de gestation et leur sexe, c'est-à-dire à ceux qui étaient compris entre le 10^e et le 90^e percentile de la courbe de référence canadienne.[218]

3.5.6 ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

Pour chaque cas et témoins, nous avons ensuite évalué l'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse (0 – 14^e semaine), le second trimestre (15 – 26^e semaine), et enfin le troisième ($\geq 27^e$ semaine). Il a alors été considéré qu'une femme avait été exposée aux antidépresseurs pendant le trimestre d'intérêt si elle avait rempli au moins une prescription pendant celui-ci ou bien si la durée d'une prescription reçue antérieurement couvrait également la période à l'étude. Une période de grâce de sept jours a également été accordée entre le renouvellement de deux

prescriptions, où il était estimé que la femme continuait à être exposée pendant cette période-ci. L'exposition aux antidépresseurs a également été définie selon la classe thérapeutique. Les ISRS comptaient parmi eux le citalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline. Les tricycliques comprenaient l'amitriptyline, la clomipramine, la désipramine, la doxépine, l'imipramine, la nortriptyline et la trimipramine. Quant aux « autres antidépresseurs », il s'agissait du bupropion, de la mirtazapine, de la moclobémide, de la néfazodone, de la trazodone et de la venlafaxine. Une femme était considérée comme co-exposée aux antidépresseurs si elle avait reçu au moins deux classes d'antidépresseurs pendant le trimestre de grossesse à l'étude (ISRS – « autres antidépresseurs » ; ISRS – tricycliques ; « autres antidépresseurs » – tricycliques ; ISRS – « autres antidépresseurs » – tricycliques).

3.5.7 VARIABLES POTENTIELLEMENT CONFONDANTES

Tout comme précédemment, les variables indépendantes pouvant agir directement en tant que facteurs confondants pour l'association étudiée ou bien pouvant faire office de *proxy* ont servi à construire les modèles de régression. En effet, à défaut d'avoir la véritable variable confondante, l'utilisation de *proxy* est indispensable si l'on veut être en mesure d'évaluer le plus correctement possible une association, et ce même si cette méthode comporte certaines limitations. Il est possible ainsi d'affirmer qu'au cours de

cette étude, tous les facteurs de risque connus d'avoir un enfant de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation ont été pris de quelque manière que ce soit en considération. D'autres variables potentiellement confondantes ont tout de même également été considérées. En effet, dans l'année précédant la première journée d'âge de gestation, les variables suivantes ont été prises en compte : le nombre de médicaments différents prescrits, autres que les antidépresseurs, la présence d'au moins une hospitalisation ou d'une visite aux urgences ainsi que l'IMC.

À la première journée d'âge de gestation et pendant la grossesse, il a été mesuré : l'âge maternel, la parité, le gain de poids, le statut socio-économique établi à partir du statut de la bénéficiaire (prestataire de l'assistance-emploi *versus* adhérente), le lieu de résidence (rural *versus* urbain), le revenu ($> \$ 30\,000$ *versus* $\leq \$ 30\,000$), le statut marital (vivre seule *versus* vivre en couple), et la race/l'ethnie (noire, autres races *versus* caucasienne). Les habitudes de vie pendant la période de gestation ont également été prises en considération : la consommation de tabac (avoir cessé de fumer en cours de grossesse, avoir continué à fumer tout au long de la grossesse *versus* n'avoir jamais fumé), la consommation d'alcool (oui *versus* non), la consommation de drogues illicites (oui *versus* non) et la consommation de caféine (oui *versus* non).

Il a aussi été tenu compte de la présence des comorbidités suivantes : le diabète chronique ou gestationnel (codes CIM-9 : 250.0-250.9, 271.4, 790.2,

648.0, 648.8 ou utilisation d'hypoglycémiant/insuline), l'hypertension chronique ou gestationnelle (codes CIM-9 : 401.0-405.9, 362.1, 416.0, 437.2, 796.2 ou utilisation d'antihypertenseurs) et l'asthme (codes CIM-9 : 493 et utilisation d'antiasthmatiques).

Par ailleurs, la sévérité ou encore la résistance aux traitements des troubles psychiatriques sont des facteurs importants à prendre en considération. Ce type d'informations n'étant pas disponible dans les sources de données utilisées, les *proxy* de sévérité suivants ont été considérés : le nombre de journées d'exposition aux antidépresseurs ; le nombre de visites chez le psychiatre durant l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte ; le nombre de diagnostics de troubles psychiatriques différents reçus avant et pendant la grossesse ; et l'utilisation d'anxiolytiques/sédatifs (ex. benzodiazépines) ou encore d'anticonvulsivants (ex. carbamazépine) pendant la grossesse. Quant à la résistance au traitement, le dosage des « autres antidépresseurs » reçu pendant la grossesse a été considéré, notamment celui de la venlafaxine, puisqu'il s'agissait d'un des antidépresseurs décrits dans la littérature comme étant utilisé principalement chez les patientes ne répondant pas aux ISRS.

3.5.8 ANALYSES STATISTIQUES

Les statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser les femmes à l'étude. L'association entre l'exposition aux antidépresseurs (définie selon la classe étudiée et le trimestre considéré) et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation a été évaluée à l'aide du modèle de régression de Poisson modifié, dont le principal avantage consiste à estimer directement le risque et les intervalles de confiance à 95% correspondants.[219] De plus, ce modèle a déjà été rapporté comme étant particulièrement robuste lorsque certaines variables potentiellement confondantes n'étaient pas entrées dans le modèle.[219] Ce modèle statistique a déjà été utilisé en épidémiologie périnatale.[220]

Par ailleurs, il est important de mentionner que les analyses statistiques ont été réalisées en deux étapes.

Lors de la première étape, les modèles ont été construits à partir de l'ensemble de la cohorte à l'étude identifiée dans le Registre de grossesses du Québec (RAMQ, Med-Écho, ISQ).

D'après la taille de l'échantillon disponible ($n=938$), le ratio témoins/cas = 6 (810/128), en utilisant une erreur de type 1, $\alpha = 0.05$, une puissance $\beta = 0.80$, et une probabilité d'exposition chez les témoins égale à 0.49 (tout comme dans l'étude 2), il a été déterminé *a priori* qu'un rapport de cote égal à 1.7 était significativement détectable.

En revanche, au cours de la deuxième étape, les modèles ont été construits seulement à partir des femmes qui avaient répondu également au questionnaire. La méthode Hot-Deck ainsi qu'un programme d'imputation, développé par notre équipe à l'interne et assignant une probabilité égale au nombre de possibilités, ont été utilisés pour imputer les valeurs manquantes du questionnaire. La méthode Hot-Deck est une méthode d'imputation multiple capable d'attribuer à une femme la valeur manquante d'une autre femme présentant les mêmes autres caractéristiques sociodémographiques et/ou cliniques.[221] Elle offre également la possibilité de tenir compte de l'incertitude associée aux valeurs manquantes en restant conservatrice (large intervalle de confiance).[221] Elle est souvent employée en sciences sociales, c'est-à-dire dans les domaines où l'on utilise souvent les questionnaires, et a déjà été mentionnée lors d'études publiées auparavant.[222] Enfin, la stratification du modèle de référence pour tenir compte de la résistance au traitement a été effectuée selon la distribution des doses de venlafaxine reçues et selon l'opinion du psychiatre de l'équipe (dose de venlafaxine ≤ 150 mg ou > 150 mg). Toutes les analyses étaient bidirectionnelles et une valeur de $p < .05$ était considérée comme étant statistiquement significative. Le logiciel SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) et le logiciel Stata (StataCorpLP, College Station, TX) ont été utilisés pour mener à terme toutes les analyses.

3.6 MÉTHODE POUR L'ÉTUDE 4 :

'ANTIDEPRESSANT THERAPY DURING PREGNANCY: AN INSIGHT ON ITS POTENTIAL HEALTHCARE COSTS'

3.6.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 4

Les objectifs de l'étude 4 étaient :

1. De comparer les coûts directs liés à l'utilisation des services de santé pendant et après la grossesse, entre les femmes poursuivant leurs antidépresseurs durant toute la grossesse et celles qui interrompaient leur traitement au cours du premier trimestre.
2. D'identifier les caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques maternelles ayant le plus d'impact sur l'utilisation des services de santé et donc sur les coûts directs, pendant et après la grossesse.

3.6.2 HYPOTHÈSES LIÉES À L'ÉTUDE 4

Aucune donnée n'est actuellement disponible dans la littérature concernant d'une part, les coûts que peuvent engendrer les traitements des femmes diagnostiquées de troubles psychiatriques avant la grossesse et continuant à être soignées tout au long de la période de gestation, et d'autre part, les

coûts de traitement de celles qui ont à l'opposé interrompu leurs antidépresseurs en début de grossesse. Notre hypothèse de recherche était la suivante : pour les deux périodes étudiées (pendant et après la grossesse), les femmes ayant continué à prendre leurs antidépresseurs tout au long de la période de gestation présentaient initialement des troubles psychiatriques plus importants que celles qui avaient arrêté leur traitement en début de grossesse, mais elles parviendraient à contrôler ces derniers à l'aide des antidépresseurs, engendrant ainsi des coûts similaires en termes d'utilisation de services de santé (hospitalisations, visites chez le médecin, visites aux urgences etc.) autres que les services pharmaceutiques.

3.6.3 COHORTE SÉLECTIONNÉE POUR L'ÉTUDE 4

Les femmes sélectionnées à partir du Registre de grossesses du Québec rencontrant les critères d'inclusion et d'exclusion suivants étaient admissibles dans l'étude 4. Celles-ci devaient :

- 1) être assurées par le programme médicaments de la RAMQ pour une durée minimum de 3 mois après leur accouchement ;
- 2) avoir reçu au moins un diagnostic de troubles psychiatriques (codes CIM-9 : 290-319) avant la grossesse ;
- 3) avoir utilisé les antidépresseurs pour une période minimum de 30 jours durant l'année précédant la première journée d'âge de gestation ;

4) avoir donné naissance à un enfant vivant.

Les femmes ayant un diagnostic de troubles psychiatriques en lien avec les conditions psychotiques ou un retard mental (codes CIM-9 : 290-295, 297-299, 302, 303, 305-308, 312, 314-319) étaient exclues car leur chance d'être exposées aux antidépresseurs était quasiment nulle. Finalement, si une femme avait plusieurs grossesses pendant la période de sélection (1^{er} janvier 1998 – 31 décembre 2002), seule la première grossesse rencontrant les critères d'éligibilité était considérée.

3.6.4 DÉFINITION DES GROUPES À L'ÉTUDE

Les deux groupes à l'étude ont été formés à partir de la cohorte décrite ci-dessus. Le premier était constitué des femmes ayant continué leurs antidépresseurs tout au long de la grossesse, c'est-à-dire qui avaient été exposées au moins une fois pendant chacun des trois trimestres de grossesse (groupe « exposé »). Le deuxième comprenait des femmes ayant interrompu leurs antidépresseurs au cours du premier trimestre de grossesse, c'est-à-dire qui n'avaient pas eu recours aux antidépresseurs durant le deuxième et le troisième trimestre (groupe « arrêt d'exposition »).

3.6.5 LES COÛTS ÉTUDIÉS

Les coûts pris en considération étaient les coûts directs liés à l'utilisation des services de santé. La perspective adoptée était celle du système de santé publique (RAMQ/Gouvernement du Québec). Pour chaque groupe à l'étude (groupe « exposé » et groupe « arrêt d'exposition »), cinq catégories de coûts ont été considérées : les coûts liés aux hospitalisations, les coûts liés aux visites aux urgences, les coûts liés aux visites externes chez le médecin, les coûts liés aux visites chez le psychiatre et enfin les coûts liés aux prescriptions pharmaceutiques (antidépresseurs et autres médicaments).

3.6.6 ÉVALUATION DES RESSOURCES UTILISÉES ET DES COÛTS ASSOCIÉS

Les données concernant les ressources utilisées (nombre de jours passés à l'hôpital, nombre de visites aux urgences, nombre de procédures dispensées chez le médecin et nombre de médicaments dispensés) ont été obtenues à partir des bases de données de la RAMQ et de Med-Écho. Le coût des procédures médicales encouru durant les visites externes a été déterminé à partir du code désigné par le médecin (enregistré directement dans la RAMQ). Le coût en lien avec les prescriptions était également enregistré dans la RAMQ et incluait le coût des médicaments et celui du professionnel

de la santé consulté moins le co-paiement effectué par le patient (déduit directement du coût présent dans la RAMQ).

3.6.7 ESTIMATION DES COÛTS HOSPITALIERS

À l'inverse des bases de données de la RAMQ, celle de Med-Écho ne contient pas d'informations concernant les coûts des ressources utilisées à l'hôpital. Le coût moyen quotidien de chacun des départements hospitaliers visités par les femmes dans les deux groupes à l'étude a donc été évalué à partir des rapports du système opérationnel et financier informatisé (SOFI)[223] de cinq hôpitaux importants établis dans la province du Québec ayant un service d'obstétrique/gynécologie. Les hôpitaux considérés étaient :

- 1) le CHU Sainte-Justine ;
- 2) le Centre hospitalier de Ste Mary ;
- 3) l'Hôpital général juif Sir M. B. Davis ;
- 4) le CHU de Québec ;
- 5) le CHU de Sherbrooke.

Le coût moyen quotidien des départements suivants, qui, dans le cadre de cette étude, était essentiel, a pu ainsi être évalué et pris en considération : le coût du département d'obstétrique (obstétrique ante-partum [\$889] et

obstétrique post-partum [\$195]), le coût du département de psychiatrie [\$121], le coût de l'unité de soins intensifs [\$ 716], le coût du département de médecine générale [\$206], le coût du département d'anesthésie/réanimation [\$787] et enfin le coût des visites aux urgences [\$121]. Il est à noter que les coûts en lien avec l'accouchement n'ont pas été considérés, puisque toutes les femmes avaient subi cette procédure. De plus, cette dernière était complètement indépendante des comorbidités maternelles.) Les coûts considérés incluaient notamment la main d'œuvre (ex. salaires, avantages sociaux généraux, avantages sociaux particuliers, charges sociales) et autres charges directes (ex. services achetés, autres fournitures et dépenses (instruments et petits matériels, fournitures médicales et chirurgicales, location d'équipements, etc.)). Par ailleurs, aucun élément concernant le coût des médicaments pris pendant les périodes d'hospitalisations n'était disponible à partir des bases de données de la RAMQ. Afin d'avoir une composante pharmaceutique, nous avons donc ajouté un coût moyen de \$56 pour chacune des admissions à l'hôpital. Ce coût correspondait, selon les rapports financiers et statistiques des hôpitaux considérés, à la moyenne des coûts liés aux prescriptions durant les hospitalisations.[223] Enfin, il est important de mentionner que les coûts dérivés de la RAMQ relatifs à la quantité de ressources utilisées se rapportaient à l'année financière d'utilisation du service de santé. En revanche, pour les coûts hospitaliers, il s'agissait d'une moyenne des coûts des départements hospitaliers visités sur la période totale de suivi des femmes enceintes, c'est-à-dire entre le 1^{er}

janvier 1997 et le 31 décembre 2003. Tous les coûts étaient exprimés en dollars canadiens.

3.6.8 DÉTERMINANTS DES COÛTS

Les caractéristiques sociodémographiques des femmes à l'étude ont été également investiguées en tant que déterminants potentiels des coûts sur le système de santé, pendant et après la fin de grossesse. Les caractéristiques considérées étaient : l'âge maternel, la présence d'un diagnostic de troubles psychiatriques, le statut de bénéficiaire, le statut marital, le niveau d'éducation ou encore le lieu de résidence.

3.6.9 ANALYSES STATISTIQUES

Les statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser les femmes avant et en début de grossesse en termes de statut sociodémographique ainsi que de sévérité des troubles psychiatriques. Le test de Student et le test du Chi-carré ont été employés pour comparer respectivement les variables de nature continue et catégorique. Pour les données ne suivant pas une distribution normale, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé.[224] Le coût moyen total d'utilisation des services de santé ainsi que le coût moyen pour chacun des services considérés ont été déterminés selon le groupe auquel la femme appartenait. La méthode du *bootstrap* (1 000

répétitions) a été appliquée pour estimer les intervalles de confiance à 95%, d'une part, du coût moyen total d'utilisation des services de santé, et d'autre part, du coût de chacun des services considérés individuellement.[225] Contrairement au test de Wilcoxon, cette méthode statistique présente l'avantage de ne pas reposer sur le test des médianes, notamment lorsqu'il s'agit de déterminer un intervalle de confiance autour d'une moyenne, en l'occurrence ici celle des coûts.[224] Elle donne ainsi la possibilité d'interpréter plus facilement les résultats observés.[224] Le coût total des services de santé a aussi été exprimé sous forme de ratio avec un intervalle de confiance à 95% à l'aide des modèles de régression linéaire généralisés suivant une distribution gamma et utilisant la fonction *log link*. [226] L'option *offset* a également été employée afin de tenir compte de la durée de suivi des deux groupes à l'étude pendant et après la période de grossesse.[227] Enfin, des modèles de régression linéaire ont été construits afin d'identifier les déterminants sociodémographiques maternels pouvant prédire les coûts directs sur le système de santé. Toutes les analyses étaient bidirectionnelles et une valeur $p < .05$ était considérée comme étant statistiquement significative. Le logiciel SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) a été utilisé pour mener à terme toutes les analyses.

CHAPITRE 4 : MANUSCRITS

Élodie Ramos a eu une contribution essentielle, majeure et déterminante à la production des quatre articles suivants. Élodie Ramos et Anick Bérard ont été impliquées dans l'écriture du protocole, ceci incluant le choix des devis pour chacune des études. Élodie Ramos et Driss Oraichi ont analysé les données. Tous les auteurs ont été impliqués dans l'interprétation des résultats ayant découlé de ces études ainsi que dans la révision des manuscrits.

ARTICLE 1 :

Prevalence and Predictors of Antidepressant Use in a Cohort of Pregnant Women

Publié dans le ***BJOG: an international journal of Obstetrics and gynaecology***. 2007 Sep;114(9):1055-64. Epub 2007 Jun 12.

Prevalence and Predictors of Antidepressant Use in a Cohort of Pregnant Women

Élodie Ramos MSc^{1,2}, Driss Oraichi PhD², Évelyne Rey MD^{2,3,4}, Lucie Blais PhD^{1,5}, Anick Bérard PhD^{1,2}

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

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

³Department of OB/GYN, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada;

⁴Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada;

⁵Research Center, Sacré-Coeur Hospital, Montreal, Quebec, Canada.

Word count: 3603

Key words: Antidepressants; Pregnancy; Prevalence; Predictors; Dosage; Switch.

Correspondence and requests for reprints:

Dr. Anick Bérard
Sainte-Justine Hospital
Research Center
3175, chemin de la Côte-Ste-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5



Short title: Antidepressant use in a cohort of pregnant women.

Abstract

Objective: 1) To determine the prevalence of antidepressant utilisation before, during, and after pregnancy, 2) to determine switches, dosages and classes of antidepressant used during pregnancy, and 3) to identify factors associated with their use at the beginning and at the end of pregnancy.

Design: Retrospective longitudinal cohort.

Setting: The 'Medication and Pregnancy' cohort was used for this study. This cohort was built by the linkage of 3 administrative databases (RAMQ/Med-Écho/ISQ), and includes all pregnancies in Quebec between 01/01/1998-31/12/2002.

Methods: Date of entry in the cohort was the first day of gestation. To be eligible for this study, women had to be 1) 15-45 years old at cohort entry, and 2) covered by the RAMQ drug plan for ≥ 12 months before, during, and ≥ 12 months after pregnancy. Antidepressant users were defined as those receiving ≥ 1 antidepressant before, during or after pregnancy, depending on the time-period analysed. Logistic regression models were used to identify factors associated with receiving an antidepressant either at the beginning or at the end of pregnancy.

Results: A total of 97,680 women met inclusion criteria. The prevalence rates significantly declined during the first trimester as compared to before pregnancy (3.7% versus 6.6%, $p < 0.01$). During pregnancy, antidepressants were used

under the recommended daily dosage 7.7% of the time, and 4.7% of users switched to another class of antidepressant. Factors significantly associated with antidepressant utilisation on the first day of gestation ($p < 0.05$) were older maternal age, being on welfare, and calendar year; receiving ≥ 6 different types of medications other than antidepressants, having ≥ 2 different prescribers, having ≥ 3 visits to the physician, and having ≥ 1 diagnosis of depression in the year before pregnancy also increased the odds of having an antidepressant. Similar predictors were found at the end of pregnancy.

Conclusion: Our findings indicate that antidepressant utilisation declines once pregnancy is diagnosed.

Introduction

Depression is a common disorder in women of childbearing age. Indeed, up to 9% of women experience depression during pregnancy.^{1, 2} Nevertheless, antidepressant use during the gestational period remains a controversial topic. One report on mental health suggests that physicians may often under-prescribe or stop antidepressants at the time of conception and during pregnancy.³ This may be a consequence of the concern over the safety of these agents in pregnant women and the risks they may pose to the fetus. In fact, since the thalidomide disaster in 1962, antidepressants like other medications used during pregnancy have often been associated in the mind of the public with congenital malformations or other severe complications in newborns without any scientific evidence.^{4, 5} The baseline prevalence of major malformation is known to be 1.5% to 3%.⁶ Therefore, a substantial number of children could be born with some birth defects without the influence of maternal exposure to medications. This notion may be frequently misunderstood by health providers and the general population. However, there are reports of antidepressant drug use and teratogenic effects, for example recent associations between first trimester exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and cardiac malformations or persistent pulmonary hypertension of the newborn which have raised justifiable concerns^{7, 8} which require further study.

Discontinuation of antidepressant use during pregnancy is also associated with relapse of depression and withdrawal symptoms, which is not optimal for the mother and her fetus⁹. Even after reinstating the antidepressant, it may take

several weeks for the depression to be controlled.¹⁰ Furthermore, during pregnancy psychological stress has been associated with poor perinatal outcomes.^{11, 12} Therefore, it seems critical enough for clinicians treating women of childbearing age to have information available which may guide them in treatment decisions during pregnancy, as they negotiate the delicate balance between the use of medications such as psychotropics and the risks of under-treating depressive disorders.¹³

To our knowledge, there have been no studies that have specifically investigated the prevalence and trends of antidepressant use, before, during and after pregnancy. Therefore, the purpose of this study was: 1) to determine the prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy and, 2) to determine the percentage of switches during the first trimester of pregnancy, to list the dosages and classes of antidepressant used during pregnancy, and 3) to identify predictors associated with antidepressant use on the first day of gestation and at the end of pregnancy.

Methods

We used three administrative databases of the Province of Quebec; la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), Med-Écho and Le fichier des événements démographiques du Québec (birth and death registries) of l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ). The RAMQ database contains information on medical services (diagnoses and procedures) received by all Quebec residents. All diagnoses are classified according to the *International Classification of Diseases, Ninth revision (ICD-9)*.¹⁴ Although RAMQ covers all Quebec residents for the cost of physician visits, hospitalisations, and procedures, it only covers a portion of residents for the cost of medications. The RAMQ drug plan covers individuals 65 years and older, recipients of social assistance (welfare recipients), and workers and their families (adherents) who do not have access to a private drug insurance program, accounting for approximately 43% of the overall Quebec population.¹⁵ It is also estimated that 30% of women between 15 and 45 years of age in Quebec are covered by the RAMQ drug plan for their medication (RAMQ data). The Med-Écho database is a provincial database which records acute care hospitalisation data for all Quebec residents; it also records gestational age for planned abortions, miscarriages and deliveries. Le fichier des événements démographiques du Québec (ISQ) provides demographic information on the mother, father and baby as well as birth weight and gestational age for live births and stillbirths.

The RAMQ and Med-Écho databases have often been used in the past for epidemiological research.¹⁶⁻¹⁸ The ISQ database has also been used in epidemiological studies.¹⁹ Data recorded in the medication database of the RAMQ have been suitably evaluated and found to be comprehensive and valid.²⁰ The same was found for medical diagnoses recorded in the Med-Écho database.²¹

The RAMQ, Med-Écho and ISQ databases were linked together to create the 'Medications and Pregnancy' cohort which contains data on all pregnancies that occurred in Quebec between January 1, 1998 and December 31, 2002. The linkage between the three databases was done using patients 'Numero d'Assurance Maladie' (NAM) which is the unique identifier for all Quebec residents (RAMQ and Med-Écho), and using mothers and babies dates of birth, first names and family names (RAMQ and ISQ). This cohort is composed of women with a diagnosis or procedure code related to pregnancy.

Within the 'Medications and Pregnancy' cohort, women meeting the following eligibility criteria were included in this present study: they had to be 1) between 15 to 45 years of age on the date of entry in the cohort defined as the first day of gestation, and 2) continuously insured by the RAMQ drug plan for at least 12 months before the first day of gestation, during the pregnancy, and for at least 12 months after the end of pregnancy. The end of pregnancy was defined as the calendar date of a planned abortion, miscarriage or delivery. If a woman had more than one pregnancy between 1998 and 2002, the first pregnancy meeting eligibility criteria was included for analysis.

The prevalence of antidepressant use in the '12 months before pregnancy' was calculated by dividing the number of women receiving at least one antidepressant in this 12-month period by the total number of women in the cohort. The same calculations were done for the time period 'during pregnancy' and for the time period '12-month after the end of pregnancy'. In addition, the prevalence of antidepressant use in the first trimester (≤ 14 weeks of gestational age), second trimester ($> 14 - \leq 26$ weeks of gestational age), and third trimester (> 26 weeks of gestational age) of pregnancy was calculated by dividing the number of women filling at least one antidepressant prescription in the respective trimesters by the number of women in the study at that time (depending on the outcome of the pregnancy, some women were counted in the denominator only in the first or second trimester). When the duration of a prescription overlapped between trimesters, women were defined as exposed in both time-periods. The prevalence of antidepressant use according to pharmacologic class and type stratified by trimester was calculated in the same manner.

For each dispensed prescription of an antidepressant, the daily dosage was calculated. This daily dosage was then compared to the optimal range recommended by *The Public Health Agency of Canada*.²² Since lower dosages are often prescribed at the initiation of a treatment, and thus could decrease the overall daily dosage, we used the lower range of what is considered the minimum threshold of pharmacological efficacy.²² The daily dosage for each prescription could fall into one of three following categories: optimal dosage,

under-dosage, or over-dosage. For a given antidepressant, the percentage of prescriptions with optimal dosage was calculated by dividing all prescriptions that were optimally prescribed by the total number of prescriptions. The same calculation was performed to determine the percentage of prescriptions with sub-dosage and over-dosage. We restricted these calculations to women with at least one diagnosis of major depressive disorder (ICD-9 codes: 296.2 and 296.3)¹⁴ either during or in the 12 months prior to pregnancy. This was necessary since these dosage recommendations are intended for women with major depressive disorders.

We determined the percentage of subjects who had at least one switch from one class or type of antidepressant to another in the first trimester.

Women were considered exposed to antidepressants on the first day of gestation and at the end of pregnancy if they filled a prescription or if the duration of a prescription overlapped on these days. In addition, we allowed a seven day grace period between consecutive prescriptions of antidepressants, and thus women were considered exposed if the first day of gestation or end of pregnancy fell during this grace period.

The following variables were considered as potential predictors of receiving at least one antidepressant on the first day of gestation and were measured on this day: maternal age, maternal place of residence (urban versus rural), maternal RAMQ drug plan status (adherent versus welfare recipient), and calendar year.

The following variables were also considered as potential predictors of receiving at least one antidepressant on the first day of gestation and were measured in the year before pregnancy: number of different types of medications used other than antidepressants, number of different prescribers for all medications, planned abortions or miscarriages, number of visits to the physician, visits to the emergency department and/or hospitalisations, and diagnosis of depression (ICD-9 codes: 296.x; 300.4; 309; 311).²³

Predictors of antidepressant use at the end of pregnancy were determined only for women who had delivered a baby (live birth and stillbirth), and thus excluded women whose pregnancies resulted in planned abortions or miscarriages.

As our cohort spanned a five-year period, we controlled for any time trend in prescribing practices by adjusting the estimates for the calendar year on the first day of gestation.

This study was approved by the Sainte-Justine Hospital Ethics Committee, and by the Commission d'Accès à l'Information (CAI) du Québec, the agency granting ethics clearance for the use of linked administrative data.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to summarise the characteristics of the study population. McNemar's test was used to compare the prevalence of antidepressant use before versus during the first trimester of pregnancy, and before versus after pregnancy. Unconditional logistic regression models were performed to identify and quantify predictors of antidepressant use on the first day and on the last day of gestation, separately. All analyses were two-tailed and $p \leq 0.05$ was considered significant. SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) was used to perform the analyses.

Results

Of the 152,107 women in the 'Medication and Pregnancy' cohort with pregnancies between January 1, 1998 and December 31, 2002, a total of 97,680 met the eligibility criteria and were included in the study. The mean (standard deviation (SD)) age of the cohort was 27.4 (6.1) years and the majority of women were adherents of the RAMQ drug plan (65.0%) and urban dwellers (79.9%) on the first day of gestation.

Of the 97,680 pregnancies, 56,981 (58.3%) ended with a delivery, whereas the remaining 40,699 (41.7%) resulted in planned abortions (36,015 (36.9%)) or miscarriages (4684 (4.8%)). Women who had a pregnancy that ended in a delivery, compared with women who had a planned abortion or had a miscarriage were older (28.2 (5.6) years versus 27.6 (6.7) years, $p < 0.01$), were more likely to be adherents of the RAMQ drug plan (68.7% versus 59.0%, $p < 0.01$), and were less likely to be living in urban areas (76.6% versus 84.6%, $p < 0.01$).

The prevalence of antidepressant use in the 12 months before the first day of gestation and in the 12 months after the end of the pregnancy was 6.6% and 7.0%, respectively ($p < 0.01$). Rates of antidepressant use declined significantly during the first trimester compared to before pregnancy (3.7% versus 6.6%, $p < 0.01$), and continued to decrease during the second (1.6%) and the third trimesters (1.1%) (Table 1).

During the first trimester of pregnancy, among antidepressant users (n = 3587), the three most prevalent antidepressant classes used were SSRIs (2607 (64.4%)), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (497 (12.3%)), and tricyclics (491 (12.1%)) (Table 2). More specifically, paroxetine (1385 (34.2%)) and sertraline (515 (12.7%)) were the most frequently used SSRIs, whereas venlafaxine (497 (12.3%)) was the most frequently used SNRI, and amitriptyline (349 (8.6%)) was the most frequent used tricyclic (Table 2). The use of non-hydrazine reversible monoamine oxidase inhibitor (MAOIs) was minimal (3 (0.1%)) (Table 2).

A total of 349 women had received a diagnosis of major depressive disorder either during or in the 12 months prior to pregnancy. For the following drugs all prescriptions were at optimal dosage: bupropion, clomipramine, doxepin, desipramine, fluvoxamine, and nortriptyline (Table 3). Paroxetine was at optimal dosage in 99.5% of cases and fluoxetine in 99.4% of cases. In contrast, trazodone, amitriptyline and sertraline were the antidepressants with the highest percentage of prescriptions with sub-dosage during pregnancy (40.3%, 26.3% and 12.7%, respectively) (Table 3). No subjects had prescriptions that were considered over-dosed according to guidelines.

Among antidepressant users on the first day of gestational age (n = 2442), 4.7% switched to another class of antidepressants at least once during the first trimester. SSRIs was the class of antidepressants to which women switched to the most (40 (1.6%)), followed by the serotonin modulators (30 (1.2%)) and

SNRIs (24 (1.0%)). More specifically, 6.1% of women switched to another type of antidepressant at least once during the first trimester. Paroxetine (24 (1.0%)) and venlafaxine (24 (1.0%)) were the types of antidepressants to which women switched to the most.

Table 4 presents results concerning predictors of antidepressant use at the beginning of pregnancy. Factors significantly associated with antidepressant use on the first day of gestation and measured on this day were older maternal age, being on welfare, and calendar year. Having received at least six different types of medications other than antidepressants, having at least two different prescribers, having a higher number of visits to the physician, and having at least one diagnosis of depression in the year prior to the first day of gestation were also significantly associated with antidepressant use on the first day of gestation. In contrast, having at least one visit to the emergency department or one hospitalisation decreased the probability of using an antidepressant on the first day of gestation.

Among women with a delivery (live birth or stillbirth), predictors of antidepressant use at the end of pregnancy were also identified (Table 5). Predictors were similar to those found at the beginning of pregnancy.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to longitudinally investigate the prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy. In addition, it is the first study to determine the percentage of switches, and the dosages and classes of antidepressants used during pregnancy. Furthermore, predictors of antidepressant use on the first day and on the last day of gestation were identified. Antidepressant use was reduced by nearly half during the first trimester (3.7% versus 6.6%, $p \leq 0.01$), only to increase during the post-partum period (7.0% versus 6.6%, $p \leq 0.01$). These data confirm that healthcare providers remain cautious in prescribing antidepressants during pregnancy or that the women themselves hesitate to take these drugs during this time period. These results are consistent with a recent study which found that the prescription rates of most medications used to treat chronic diseases decrease during pregnancy, especially those for antidepressants.²⁴

The three most prevalent classes of antidepressants prescribed during pregnancy were SSRIs (64.4%), SNRIs (12.3%), and tricyclics (12.1%). The use of MAOIs was limited (0.1%). Although until now no definitive data were available, it has been assumed that the use of antidepressants during pregnancy reflects usage patterns in the general population²⁵. Indeed, in the general population, SSRIs have been the most widely used antidepressant because of their established efficacy, their milder adverse effect profile and their safety in overdose.²⁵ In certain circumstances, agents such as venlafaxine,

bupropion and mirtazapine, as well as tricyclic antidepressants have been preferred by healthcare providers. In contrast, the safety concerns regarding drug and food interactions have limited the use of MAOIs.²⁵ Our results seem to confirm these findings during pregnancy. However, this utilisation pattern may soon change given the recent warnings on gestational use of paroxetine and negative outcomes on the newborn.^{26, 27}

Our data indicate that antidepressants are prescribed according to published recommendations 92.3% of the time during pregnancy. More precisely, antidepressants are prescribed under the recommended dosage 7.7% of the time and never over the recommended dosage during the gestational period. However, changes in maternal physiology during pregnancy are important. Higher dose requirements for most antidepressants are necessary to avoid sub-therapeutic blood concentrations.²⁸

Only 6.1% of women switched from one antidepressant to another during the first trimester, whereas the majority discontinued their current antidepressant. It would have been expected that more women would have switched from one antidepressant to another instead of discontinuing their treatment. This fact reinforces the idea that physicians or women prefer terminating an antidepressant treatment rather than selecting another one with a better safety profile. Instead, careful treatment planning should be in place for those women on antidepressants who plan to conceive or who become pregnant.

We found several predictors of using an antidepressant at the beginning and at the end of the pregnancy. Both models indicated that a higher number of prescribers before and during pregnancy, a higher number of visits to the physician before pregnancy, and having a diagnosis of depression before or during pregnancy increased the probability of using antidepressants on the first day and on the last day of gestation. These results suggest that subjects who initiated or continued receiving antidepressants at these times were those who were likely to be less healthy than those who did not initiate or discontinued using them. In addition, having a diagnosis of depression was associated with receiving an antidepressant, indicating that antidepressants are more likely used for the indication for which they were intended. We found that 48.9% had received a diagnosis of depression in the year prior to the first day of gestation. This probably represents an underestimation since diagnosis could have been made before the study period. We also found in both models that being an adherent to the RAMQ drug plan (versus a welfare recipient) decreased the likelihood of receiving an antidepressant. This could partly be explained by the fact that welfare recipients, who are of lower socio-economic level compared to adherents, are more likely to have depression.²⁹ Indeed, Murphy *et al.*²⁹ have found an association between socio-economic status and depression.

This study included a large sample of pregnant women and thus we were able to study a wide variety of characteristics in women that could predict antidepressant use before and during pregnancy. Administrative databases have the great potential of providing accurate drug dispensing history throughout

pregnancy, and are not affected by recall bias. Such databases give full details on the names, doses and quantities of medications dispensed, thus offering information that is almost impossible to obtain by questioning patients who have to recall their use of medications over an extended period of time.³⁰⁻³³

The use of administrative databases has some limitations. Data are not available on women who do not use medical services during pregnancy or who give birth in a setting outside of the hospital. However, given the free universal health care system in place in Quebec, we expect the effect of these women on our results to be minimal. In addition, data are not available on medications dispensed over-the-counter (OTC) without a prescription. This was not problematic in the present study because all antidepressants require a written prescription. An unresolved problem is that we do not have data on the number of women who discontinued their antidepressant therapy to initiate herbal treatments for depression, such as St John's Wort.

The prevalence of antidepressant use was calculated on the basis of the drugs dispensed to study subjects, and does not reflect the actual intake. However, our study has the advantage over field studies which usually rely on self-reported drug histories, and therefore are prone to recall bias.

In the calculation of optimal, sub- and over-dosage, we used guidelines for treating depression during pregnancy published in 2003. Our cohort spanned a five-year period, 1998 to 2002, and thus we applied 2003 guidelines to earlier

years, when official recommendations on how to prescribe antidepressants during pregnancy were not available. Despite the limitation of using the 2003 guidelines, we were able to determine how appropriately physicians prescribed antidepressants during pregnancy in the absence of guidelines. In fact, it should be noted that the 2003 guidelines were based on publications that were available in the years prior or during the time period of the present study. We found that physicians tended to prescribe sub-optimal dosages during pregnancy, which may be related to the fear of potential negative effects on the fetus.

The RAMQ databases offers information on planned abortions and miscarriages but it was not always easy to distinguish between them. This may have resulted in misclassification which could explain the low percentage of miscarriages (4.8%). Finally, drugs dispensed during hospitalisations are not included in the RAMQ databases. As such, it could explain why having a hospitalisation decreased the likelihood of using an antidepressant on the first day of gestation.

The RAMQ database provides information on welfare recipients and adherents of the RAMQ drug plan only, and not on individuals who are covered by private drug insurance. As such, socioeconomic status may act as an effect modifier. That is, these women may be more likely to use antidepressants than those covered by private insurance programs. This may limit the generalisation of our study, but we feel it does not invalidate the results.

Conclusion

The results of the present study confirm that either women avoid taking antidepressants during pregnancy, or physicians hesitate prescribing them for fear of harming the fetus. Much research has been conducted to determine the negative impact of antidepressants during pregnancy. However, it is important to assess the impact of not treating depressive symptoms and the consequences that may result on the mother and the newborn. As such, more studies are needed to evaluate the impact of the decreased use of antidepressants during pregnancy.

Acknowledgments:

This study was supported by Les Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ), Le Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM), and Le Réseau FRSQ for the wellbeing of children. Élodie Ramos is the recipient of a PhD bursary from Le Centre de Recherche de L'Hôpital Sainte-Justine. Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)/Health Research Foundation, and is on the endowment research Chair of the Famille Louis-Boivin on 'Medications, Pregnancy and Lactation' at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal. Lucie Blais is the recipient of a career award from the CIHR, and is on the AstraZeneca endowment research Chair on respiratory health at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal.

References

1. O'Hara, M. W., Neunaber, D. J., Zekoski, E. M. Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors. *J Abnorm Psychol* 1984; **93**: 158-171.
2. Wisner, K. L., Peindl, K., Hanusa, B. H. Relationship of psychiatric illness to childbearing status: a hospital-based epidemiologic study. *J Affect Disord* 1993; **28**: 39-50.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Mental Health: A report of the surgeon general - Executive Summary of 1999
[\[http://www.surgeongeneral.gov/library/mentalhealth/pdfs/c4.pdf\]](http://www.surgeongeneral.gov/library/mentalhealth/pdfs/c4.pdf).
Accessed 15 March 2006.
4. Koren, G., Bologna, M., Long, D., Feldman, Y., Shear, N. H. Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **160**: 1190-1194.
5. Koren, G., Pastuszak, A. Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester. *Teratology* 1990; **41**: 657-661.

6. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Annual report*. Rome: ICBDMMS 2003.
7. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Paroxetine studies 2005. [<http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/studylist.asp>]. Accessed 13 september 2006.
8. Chambers, C. D., Hernandez-Diaz, S., Van Marter, L. J., Werler, M. M., Louik, C., Jones, K. L., et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; **354**: 579-587.
9. Rosenbaum, J. F., Zajecka, J. Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry* 1997; **58**: 37-40.
10. Dominguez, R. A., Goodnick, P. J. Adverse events after the abrupt discontinuation of paroxetine. *Pharmacotherapy* 1995; **15**: 778-780.
11. Steer, R. A., Scholl, T. O., Hediger, M. L., Fischer, R. L. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992; **45**: 1093-1099.

12. Orr, S. T., Miller, C. A. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 1995; **17**: 165-171.
13. Marcus, S. M., Barry, K. L., Flynn, H. A., Tandon, R., Greden, J. F. Treatment guidelines for depression in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; **72**: 61-70.
14. World Health Organization. *International Classification of Diseases, Ninth revision*. Geneva: WHO 1997.
15. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Statistiques annuelles*. Québec: RAMQ: Government of Quebec; 1997.
16. Avorn, J., Monette, J., Lacour, A., Bohn, R. L., Monane, M., Mogun, H., et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *Jama* 1998; **279**: 1458-1462.
17. Blais, L., Desgagne, A., LeLorier, J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 2363-2368.

18. Garbe, E., LeLorier, J., Boivin, J. F., Suissa, S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997; **350**: 979-982.
19. Roy, E., Haley, N., Leclerc, P., Sochanski, B., Boudreau, J. F., Boivin, J. F. Mortality in a cohort of street youth in Montreal. *Jama* 2004; **292**: 569-574.
20. Tamblyn, R., Lavoie, G., Petrella, L., Monette, J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995; **48**: 999-1009.
21. Levy, A. R., Mayo, N. E., Grimard, G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol* 1995; **142**: 428-436.
22. The Public Health Agency of Canada. BC Reproductive Mental Health Program. "Best Practice Guidelines: Principles of Early Identification, Assessment, Treatment and Follow-up of Women with Mental Illness during and after Pregnancy" of 2003 [http://www.phac-aspc.gc.ca/mh-sm/preg_dep_e.html]. Accessed 15 March 2006.

23. Manitoba Centre for Health Policy. Defining Depression in Administrative Data in 2003
[http://www.umanitoba.ca/centres/mchp/concept/dict/mental_health/depression/depression.html]. Accessed 15 March 2006.
24. Bakker, M. K., Jentink, J., Vroom, F., Van Den Berg, P. B., De Walle, H. E., De Jong-Van Den Berg, L. T. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006; **113**: 559-568.
25. Patkar, A. A., Bilal, L., Masand, P. S. Pharmacotherapy of depression in pregnancy. *Ann Clin Psychiatry* 2004; **16**: 87-100.
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory Paroxetine of 2005 2005.
[<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm>]. Accessed 15 March 2006.
27. Health Canada. Health Canada Endorsed Important Safety Information on Paxil (paroxetine), 2005. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/paxil_3_hpc-cps_e.html]. Accessed 13 September 2006.

28. Hostetter, A., Stowe, Z. N., Strader, J. R., Jr., McLaughlin, E., Llewellyn, A. Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depress Anxiety* 2000; **11**: 51-57.
29. Murphy, J. M., Olivier, D. C., Monson, R. R., Sobol, A. M., Federman, E. B., Leighton, A. H. Depression and anxiety in relation to social status. A prospective epidemiologic study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; **48**: 223-229.
30. Paganini-Hill, A., Ross, R. K. Reliability of recall of drug usage and other health-related information. *Am J Epidemiol* 1982; **116**: 114-122.
31. Tilley, B. C., Barnes, A. B., Bergstralh, E., Labarthe, D., Noller, K. L., Colton, T., et al. A comparison of pregnancy history recall and medical records. Implications for retrospective studies. *Am J Epidemiol* 1985; **121**: 269-281.
32. Van den Brandt, P. A., Petri, H., Dorant, E., Goldbohm, R. A., Van de Crommert, S. Comparison of questionnaire information and pharmacy data on drug use. *Pharm Weekbl Sci* 1991; **13**: 91-96.
33. West, S. L., Savitz, D. A., Koch, G., Strom, B. L., Guess, H. A., Hartzema, A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 1995; **142**: 1103-1112.

Table1. Prevalence of antidepressant utilisation before, during and after pregnancy			
Period	Number of antidepressant users	Total number of women*	Percent (95 % CI)
In the 12 months prior to the first day of gestation:			
	6427	97680	6.6 (6.4 – 6.7)
During pregnancy:			
1st trimester (≤4 weeks)	3587	97680	3.7 (3.6 – 3.8) [‡]
2nd trimester (> 14 – ≤26 weeks)	1256	80164	1.6 (1.5 – 1.6)
3rd trimester (> 27 weeks)	618	56578	1.1 (1.0 – 1.2)
In the 12 months after the end of pregnancy[†]:			
	6816	97680	7.0 (6.8 – 7.1) [§]
Abbreviations: CI, confidence interval.			
*Depending on the gestational age at the end of pregnancy, some women were not included in the denominators for the prevalence of use in the second or third trimesters.			
[†] The end of pregnancy was defined as a planned abortion, a miscarriage or a delivery.			
[‡] p = 0.01 – Comparing 12 months before first day of gestation to first trimester.			
[§] p = 0.01 – Comparing 12 months before first day of gestation to after the end of pregnancy			

Table 2. Class and type of antidepressants used during the first, second, and third trimesters			
	First trimester (≤ 4 weeks) (n = 3587)*	Second trimester ($> 14 - \leq 26$ weeks) (n = 1256)*	Third trimester (> 26 weeks) (n = 618)*
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) (n, %)			
Citalopram	304 (7.5%)	103 (7.5%)	39 (6.0%)
Fluoxetine	300 (7.4%)	118 (8.6%)	64 (9.9%)
Fluvoxamine	103 (2.6%)	38 (2.8%)	20 (3.1%)
Paroxetine	1385 (34.2%)	504 (36.8%)	270 (41.7%)
Sertraline	515 (12.7%)	180 (13.2%)	87 (13.5%)
Total	2607 (64.4%)	943 (68.9%)	480 (74.2%)
Tricyclics (n, %)			
Amitriptyline	349 (8.6%)	87 (6.4%)	42 (6.5%)
Clomipramine	23 (0.6%)	7 (0.5%)	2 (0.3%)
Desipramine	21 (0.5%)	10 (0.7%)	5 (0.8%)
Doxepin	47 (1.2%)	19 (1.4%)	11 (1.7%)
Imipramine	17 (0.4%)	9 (0.7%)	6 (0.9%)
Nortriptyline	18 (0.4%)	6 (0.4%)	3 (0.5%)
Trimipramine	16 (0.4%)	7 (0.5%)	3 (0.5%)
Total	491 (12.1%)	145 (10.6%)	72 (11.2%)
Tetracyclics (n, %)			
Amoxapine	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Maprotiline	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Table 2. Class and type of antidepressants used during the first, second, and third trimesters cont.			
	First trimester (≤ 4 weeks) (n = 3587) [†]	Second trimester ($> 14 - \leq 26$ weeks) (n = 1256) [†]	Third trimester (> 26 weeks) (n = 618) [†]
Non-hydrazine reversible monoamine oxidase inhibitor (MAOIs) (n, %)			
Phenelzine	2 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tranylcypromine	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total	3 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reversible inhibitors of monoamine oxidase type A (n, %)			
Moclobemide	11 (0.3%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Total	11 (0.3%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Dopamine and norepinephrine reuptake inhibitors (n, %)			
Bupropion	87 (2.2%)	30 (2.2%)	7 (1.1%)
Total	87 (2.2%)	30 (2.2%)	7 (1.1%)
Tetracyclic piperazino-azepine (n, %)			
Mirtazapine	10 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Total	10 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Serotonin modulators (n, %)			
Nefazodone	90 (2.2%)	27 (2.0%)	9 (1.4%)
Trazodone	248 (6.1%)	81 (5.9%)	25 (3.9%)
Total	338 (8.3%)	108 (7.9%)	34 (5.3%)
Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (n, %)			
Venlafaxine	497 (12.3%)	140 (10.2%)	53 (8.2%)
Total	497 (12.3%)	140 (10.2%)	53 (8.2%)
Number of women who received at least one antidepressant during the 1 st , the 2 nd or the 3 rd trimester, respectively. Note: Percentages may not add up to 100% due to rounding. Groups are not mutually exclusive since a woman could have received more than one antidepressant.			

Table 3. Dosage characteristics during the gestational period

Antidepressant	Optimal dosage[*] n (%)	Sub-dosage[*] n (%)	Over-dosage[*] n (%)	Range according to published guidelines²²
AMITRIPTYLINE	28 (73.7)	10 (26.3)	0 (0.0)	25 - 300
AMOXAPINE [†]	-	-	-	Not available
BUPROPION	89 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100 - 300
CITALOPRAM	149 (97.4)	4 (2.6)	0 (0.0)	10 - 60
CLOMIPRAMINE	26 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 - 300
DESIPRAMINE	63 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 - 300
DOXEPIN	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 - 300
FLUOXETINE	156 (99.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	10 - 80
FLUVOXAMINE	27 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	50 - 300
IMIPRAMINE [†]	N/A	N/A	N/A	25 - 300
MAPROTILINE [†]	N/A	N/A	N/A	30 - 225
MIRTAZAPINE [‡]	-	-	-	Not available
MOCLOBEMIDE [‡]	-	-	-	Not available
NEFAZODONE	26 (96.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	100 - 600
NORTRIPTYLINE	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 - 200
PAROXETINE	373 (99.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	10 - 60
PHENELZINE [‡]	-	-	-	Not available
SERTRALINE	199 (87.3)	29 (12.7)	0 (0.0)	50 - 225
TRANLYCYPROMINE [‡]	-	-	-	Not available
TRAZODONE	80 (59.7)	54 (40.3)	0 (0.0)	75 - 600
TRIMIPRAMINE [†]	N/A	N/A	N/A	25 - 300
VENLAFAXINE	33 (89.2)	4 (10.8)	0 (0.0)	75 - 225

Abbreviations: NA, Non Applicable

^{*} The percentage of prescriptions with optimal dosage, for a given antidepressant, was calculated by dividing all prescriptions that were optimally prescribed by the total number of prescriptions. The same calculation was performed to determine the percentage of prescriptions with sub-dosage and over-dosage. These percentages were restricted to women who had at least one diagnosis of major depressive disorder (ICD-9 codes: 296.2 and 296.3) in any period prior to receiving the antidepressant.

[†] The following antidepressants were not prescribed in our cohort for women who had at least one diagnosis of major depressive disorder during the gestational period: imipramine, maprotiline, trimipramine.

[‡] The range for the following antidepressants were not available in published guidelines: amoxapine, mirtazapine, moclobemide, phenelzine, tranlycypromine.

Table 4. Predictors of antidepressant use on the first day of gestation

	Users on the first day of gestation (n = 2442)	Non-users on the first day of gestation (n = 95238)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
On the first day of gestation:				
Maternal age, years (mean, SD)	29.8 (6.4)	27.34 (6.1)	1.07 (1.06 - 1.07)	1.07 (1.06 - 1.07)
Urban dwellers (n, %)	1993 (81.6%)	76086 (79.9%)	1.12 (1.01 - 1.24)	0.94 (0.84 - 1.05)
Welfare (n, %)	1200 (49.1%)	31808 (34.6%)	1.82 (1.68 - 1.98)	1.41 (1.29 - 1.54)
In the 12 months prior to the first day of gestation:				
Number of different prescribers (n, %)				
1	273 (11.2%)	50012 (52.5%)	1.00	1.00
≥2	2169 (88.8%)	45226 (47.5%)	8.78 (7.74 - 9.97)	3.92 (3.36 - 4.57)
Number of different medications used other than antidepressants (n, %)				
0 - 2	692 (28.3%)	62688 (65.8%)	1.00	1.00
3 - 5	936 (38.3%)	24523 (25.8%)	3.46 (3.13 - 3.82)	1.13 (1.00 - 1.27)
≥6	814 (33.3%)	8027 (8.4%)	9.19 (8.28 - 10.20)	1.79 (1.57 - 2.05)
Abortion/miscarriage (n, %)	45 (1.8%)	2006 (2.1%)	0.87 (0.65 - 1.18)	0.83 (0.60 - 1.13)
Number of visits to a physician (n, %)				
0 - 2	172 (7.0%)	33057 (34.7%)	1.00	1.00
3 - 5	392 (16.1%)	25664 (27.0%)	2.94 (2.45 - 3.51)	1.52 (1.26 - 1.83)
≥6	1878 (76.9%)	36517 (38.3%)	9.88 (8.45 - 11.56)	2.42 (2.03 - 2.89)
Emergency department visit/hospitalisation (n, %)	482 (19.7%)	13919 (14.6%)	1.44 (1.30 - 1.59)	0.72 (0.64 - 0.80)
Diagnosis of depression [†] (n, %)	1193 (48.9%)	4172 (4.4%)	20.85 (19.15 - 22.70)	11.59 (10.57 - 12.72)
Calendar year on the first day of gestation (n, %)				
January 1, 1998 – December 31, 1998	438 (17.9%)	25267 (26.5%)	1.00	1.00
January 1, 1999 – December 31, 1999	519 (21.25%)	22098 (23.2%)	1.36 (1.19 - 1.54)	1.34 (1.17 - 1.54)
January 1, 2000 – December 31, 2000	525 (21.50%)	18568 (19.5%)	1.63 (1.44 - 1.85)	1.59 (1.38 - 1.82)
January 1, 2001 – December 31, 2001	550 (22.5%)	16788 (17.6%)	1.89 (1.66 - 2.15)	1.93 (1.68 - 2.21)
January 1, 2002 – December 31, 2002	410 (16.8%)	12517 (13.1%)	1.89 (1.65 - 2.17)	1.86 (1.60 - 2.16)

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation.

*Adjusted for the covariates in the table.

[†]ICD-9 codes: 296.x, 300.4, 309, 311.

Note: Percentages may not add up to 100% due to rounding.

Table 5. Predictors of antidepressant use on the last day of gestation

	Users on the last day of gestation (n = 452)	Non-users on the last day of gestation (n = 56529)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)[*]
At the end of pregnancy:				
Maternal age, years (mean, SD)	30.2 (5.9)	28.2 (5.6)	1.06 (1.05 - 1.08)	1.06 (1.04 - 1.07)
Urban dwellers (n, %)	354 (78.3%)	43216 (76.5%)	1.11 (0.89 - 1.39)	0.90 (0.71 - 1.15)
Welfare (n, %)	241 (53.3%)	17769 (32.7%)	2.35 (1.96 - 2.83)	1.39 (1.12 - 1.71)
In the 12 months prior to the first day of gestation:				
Number of different prescribers (n, %)				
1	74 (16.4%)	29960 (53.0%)	1.00	1.00
≥2	378 (83.6%)	26569 (47.0%)	5.76 (4.49 - 7.39)	1.72 (1.24 - 2.39)
Number of different medications use other than antidepressants (n, %)				
0 - 2	136 (30.1%)	37479 (66.3%)	1.00	1.00
3 - 5	162 (35.8%)	14419 (25.5%)	3.10 (2.46 - 3.89)	0.95 (0.71 - 1.26)
≥6	154 (34.1%)	4631 (8.2%)	9.16 (7.26 - 11.57)	1.09 (0.78 - 1.52)
Abortion/miscarriage (n, %)	7 (1.6%)	864 (1.5%)	1.01 (0.48 - 2.15)	1.10 (0.51 - 2.40)
Number of visits to a physician (n, %)				
0 - 2	43 (9.5%)	19602 (34.7%)	1.00	1.00
3 - 5	78 (17.3%)	15058 (26.6%)	2.36 (1.63 - 3.43)	1.35 (0.91 - 1.99)
≥6	331 (73.2%)	21869 (38.7%)	6.90 (5.02 - 9.49)	1.66 (1.15 - 2.41)
Emergency department visit/hospitalisation (n, %)	98 (21.7%)	8265 (14.6%)	1.62 (1.29 - 2.02)	0.84 (0.65 - 1.08)
Diagnosis of depression [†] (n, %)	187 (41.4%)	2401 (4.3%)	15.91 (13.14 - 19.27)	4.36 (3.44 - 5.54)
Between the first day of gestation and the end of pregnancy:				
Number of different prescribers (n, %)				
1	67 (14.8%)	38784 (68.6%)	1.00	1.00
≥2	385 (85.2%)	17745 (31.4%)	12.56 (9.68 - 16.29)	5.17 (3.79 - 7.06)
Number of different type of medications use other than antidepressants (n, %)				
0 - 2	163 (36.1%)	44791 (79.2%)	1.00	1.00
3 - 5	167 (37.0%)	9781 (17.3%)	4.69 (3.78 - 5.83)	1.12 (0.87 - 1.45)
≥6	122 (27.0%)	1957 (3.5%)	17.13 (13.49 - 21.76)	2.12 (1.55 - 2.89)

Table 5. Predictors of antidepressant use on the last day of gestation cont.

	Users at the end of pregnancy (n = 452)	Non-users at the end of pregnancy (n = 56529)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)[†]
Number of prenatal visits (n, %)				
0 - 5	100 (22.12%)	11222 (19.85%)	1.00	1.00
6 - 11	239 (52.88%)	31275 (55.33%)	0.86 (0.68 - 1.08)	0.84 (0.65 - 1.09)
≥12	113 (25.0%)	14032 (24.82%)	0.90 (0.69 - 1.18)	0.89 (0.66 - 1.21)
Emergency department visit/hospitalisation (n, %)	393 (87.0%)	49808 (88.1%)	0.90 (0.68 - 1.18)	1.04 (0.76 - 1.41)
Diagnosis of depression[†] (n, %)	139 (30.8%)	1001 (1.8%)	24.64 (19.99 - 30.38)	5.21 (4.02 - 6.74)
Gestational age				
< 37 weeks	57 (12.6%)	4050 (7.2%)	1.00	1.00
≥37 weeks	395 (87.4%)	52479 (92.8%)	0.54 (0.40 - 0.71)	0.77 (0.56 - 1.05)
Calendar year on the first day of gestation (n, %)				
January 1, 1998 – December 31, 1998	66 (14.6%)	14631 (25.9%)	1.00	1.00
January 1, 1999 – December 31, 1999	99 (21.9%)	13329 (23.6%)	1.65 (1.21 - 2.25)	1.66 (1.19 - 2.30)
January 1, 2000 – December 31, 2000	101 (22.4%)	11171 (19.8%)	2.00 (1.47 - 2.74)	1.96 (1.41 - 2.72)
January 1, 2001 – December 31, 2001	109 (24.1%)	9984 (17.7%)	2.42 (1.78 - 3.29)	2.60 (1.88 - 3.61)
January 1, 2002 – December 31, 2002	77 (17.0%)	7414 (13.1%)	2.30 (1.66 - 3.20)	2.36 (1.65 - 3.36)

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation.

[†]Adjusted for the covariates in the table.

[†]ICD-9 codes: 296.x, 300.4, 309, 311.

Note: Percentages may not add up to 100% due to rounding.

ARTICLE 2 :

***Duration of Antidepressant Use during Pregnancy and Risk of Major
Congenital Malformations***

Publié dans le ***British journal of psychiatry: the journal of mental
science***. 2008 May;192(5):344-50.

Duration of Antidepressant Use during Pregnancy and Risk of Major Congenital Malformations

Élodie Ramos MSc^{1,2}, Martin St-André MD^{3,4}, Évelyne Rey MD^{2,3,5}, Driss Oraichi PhD², Anick Bérard PhD^{1,2}

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ²Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada; ³Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Department of Psychiatry, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada; ⁵Department of OB/GYN, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

Word count: 3677

Previous presentation: This study was presented in part at the Conference of the Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM) in Quebec City, Quebec, Canada, June 5-6, 2006, and in part at the 4th Canadian Therapeutics Congress in Halifax city, Nova Scotia, Canada, May 27-30.

Location of work and address for reprints:

Dr. Anick Bérard
CHU Sainte-Justine
Research Center
3175, chemin de la Côte-Ste-Catherine
Montreal (Quebec) H3T 1C5



Funding sources:

This study was supported by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ, grant number: 6263), the Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM), and the FRSQ network for the wellbeing of children. These funding sources had no role in the design, analysis, interpretation, and drafting of the manuscript.

ABSTRACT

Background: Antidepressant use during the gestational period is a controversial topic.

Aims: To determine whether duration of antidepressant use during the first trimester increases the risk of major congenital malformations in women diagnosed with psychiatric disorders.

Method: A case-control study was performed among women who had been pregnant between 01/01/1998 and 12/31/2002. Data were obtained from a 'Medication and Pregnancy' registry, built by linking three databases from the province of Quebec (RAMQ, Med-Écho, ISQ), and a self-administered questionnaire. Women eligible for this study had 1) to be 15-45 years of age at the beginning of pregnancy, 2) be insured by the RAMQ drug plan for ≥ 12 months prior to the first day of gestation and during pregnancy, 3) have ≥ 1 diagnosis of psychiatric disorder before pregnancy, 4) have used antidepressants for ≥ 30 days in the year prior to pregnancy, and 5) have a pregnancy ending with a delivery. Cases were defined as any major congenital malformations diagnosed in the first year of life. Odds ratios, adjusted for relevant confounders, were estimated using logistic regression.

Results: Among the 2329 women meeting the inclusion criteria, there were 189 (8.1%) infants with major congenital malformations. Duration of antidepressant use during the first trimester of pregnancy was not associated with an increased risk of major congenital malformations (1–30 days versus 0

days: aOR 1.23, 95% CI 0.77, 1.98; 31–60 days versus 0 days: aOR 1.03, 95% CI 0.63, 1.69; ≥ 61 days versus 0 days: aOR 0.92, 95% CI 0.50, 1.69).

Conclusions: These data do not support an association between duration of antidepressant use during the first trimester of pregnancy and major congenital malformations in women with psychiatric disorders. These findings should help clinicians decide whether to continue antidepressant therapy during pregnancy.

INTRODUCTION

Depression, anxiety disorders, anorexia nervosa and bulimia, which are indications of antidepressants, are common disorders in women of childbearing age with a prevalence ranging from 3.7% to 14%.^{1,2} Given that 50% of pregnancies in North America are unplanned,³ the safety of antidepressants during the first trimester of pregnancy, a critical period for fetal development, has become a major public health concern. Indeed, several studies have shown that inadequate treatment of women with psychiatric disorders during the gestational period puts them at risk of developing poor health behaviors such as low weight gain or cigarette smoking, alcohol and substance use.⁴ In addition, Cohen et al.⁵ reported high rates of relapse of depression among pregnant women who discontinued antidepressants around conception compared to those who maintained antidepressant therapy during the same period time.

Recently, studies and warnings from Health Canada⁶ and the U.S. Food and Drug Administration⁷ have left a lingering uncertainty regarding the adverse effects of antidepressants on the fetus. This uncertainty was fuelled by reports suggesting an association between antidepressants and major congenital malformations,⁸⁻¹⁰ and those suggesting no association.¹¹⁻¹⁴ Consequently, women with psychiatric disorders who are planning to conceive are faced with the difficulty of deciding whether to continue or discontinue their antidepressant therapy during pregnancy.

Thus far, studies that have investigated the association between antidepressant use during pregnancy and major congenital malformations have had several methodological problems limiting their interpretation. Indeed, most studies did not adequately control for psychiatric disorders which have been shown to be independent predictors of negative pregnancy outcomes.¹⁵⁻¹⁸ Hence, it is important to separate the effects of antidepressant exposure and those of psychiatric disorders in relation to major congenital malformations. In addition, antidepressant use during pregnancy was often ill-defined (dichotomously) without taking into account the effect of the duration of the treatment on the occurrence of birth defects.

Therefore, the objective of the present study was to determine whether the duration of antidepressant use during the first trimester of pregnancy increases the risk of major congenital malformations in a large cohort of women who were diagnosed with psychiatric disorders prior to pregnancy.

METHOD

Data Sources

We used three administrative databases of the Province of Quebec (Canada): the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), Med-Echo and the Fichier des événements démographiques du Québec (birth and death registries) managed by the Institut de la Statistique du Québec (ISQ). Data extracted from these databases were supplemented with data obtained from a self-administered questionnaire.

The RAMQ database contains information on medical services (diagnoses and procedures) received by all Quebec residents. All diagnoses are classified according to the *International Classification of Diseases, Ninth revision (ICD-9)*.¹⁹ Although RAMQ covers all Quebec residents for the cost of physician visits, hospitalizations and procedures, it covers only a portion of residents for the cost of medications. The RAMQ drug plan covers individuals 65 years and older, recipients of social assistance (welfare recipients), and workers and their families (adherents) who do not have access to a private drug insurance program, accounting for approximately 43% of the overall Quebec population.²⁰ It is also estimated that 30% of women between 15 and 45 years of age in Quebec are covered by the RAMQ drug plan for their medications (RAMQ data). The Med-Echo database is a provincial database which records acute care hospitalization data for all Quebec residents; it also records gestational age for deliveries (gestational age is validated data from

the Med-Echo archive), planned abortions and miscarriages. The Fichier des événements démographiques du Québec (ISQ) provides demographic information on the mother, father and baby, as well as birth weight and gestational age for live births and stillbirths. The linkage between the three databases was done using patients 'Numéro d'Assurance Maladie' (NAM) which is the unique identifier for all Quebec residents (RAMQ and Med-Echo), and using mothers and babies' dates of birth, first names and family names (RAMQ and ISQ). Each woman was linked to her child through the RAMQ databases to obtain information on medical services used, and medication dispensed before and during pregnancy. The mother-child pair was also linked with Med-Echo and ISQ databases to obtain information on hospitalizations and socio-demographic variables.

The RAMQ, Med-Echo, and ISQ databases have often been used in the past for perinatal epidemiological research.^{8,21-24} Data recorded in the medication database of the RAMQ have been suitably evaluated and found to be comprehensive and valid.²⁵ The same was found for medical diagnoses recorded in the Med-Echo database.²⁶

With regards to our study question, the administrative databases used here lacked data on important confounders such as pregnancy history, socio-demographic status (income, education, race), and lifestyles (tobacco, alcohol, illicit drugs). These data were obtained using a self-administered

questionnaire that was developed for the purposes of this study. The questionnaire was mailed to all cohort members.

This study was approved by the Sainte-Justine Hospital Ethics Committee. All women that responded to the questionnaire gave their informed consent. The linkage between administrative databases and the self-administered questionnaire were approved by the Commission d'Accès à l'Information (CAI) du Québec.

Study Population

Using the RAMQ databases, a cohort of pregnant women was identified between January 1, 1998 and December 31, 2002. All women were between 15 and 45 years of age on the first day of gestation (data available in Med-Echo and ISQ databases). Pregnancies were identified using diagnostic and procedure codes related to the gestational period. All pregnant women in the cohort had to be insured for their medications by the RAMQ drug plan for at least one year before their first day of gestation and during their pregnancy. For this study, women also had to 1) have received at least one diagnosis of a psychiatric disorder defined according to the ICD-9 classification (codes: 290 – 319) before pregnancy, 2) have used antidepressants for at least 30 days in the year prior to pregnancy, and had to 3) have a pregnancy ending with a delivery (live birth or stillbirth). Women with a particular diagnosis of psychotic/non-psychotic conditions, or mental retardation (ICD-9 codes: 290 –

295, 297 – 299, 302, 303, 305 – 308, 312, 314 – 319) were excluded since they were unlikely to have been exposed to antidepressants. Women who had an abortion or a miscarriage were also excluded, as well as those who had no recorded birth in the database. If a woman had more than one infant for a given pregnancy, each infant was considered independently in the analysis, and sensitivity analyses were then conducted to determine the potential impact of the correlation between pregnancies on the estimates. Finally, if a woman had more than one pregnancy between 1998 and 2002, the first pregnancy meeting the eligibility criteria was considered for analysis.

Study Design

Within the cohort outlined above, a case-control study was performed to determine whether antidepressant duration during the first trimester of pregnancy increased the risk of major congenital malformations. Cases were identified according to the diagnostic codes described below. The index date for both cases and controls was the time of the delivery.

Cases

A woman was considered a 'case' if her infant was diagnosed with at least one major congenital malformation identified at delivery or during the 12 months following delivery according to the following congenital anomalies ICD-9 codes (740: Anencephalus and similar anomalies; 741: Spina Bifida; 742: Other congenital anomalies of nervous system; 743: Congenital

anomalies of eye; 744: Congenital anomalies of ear, face, and neck; 745: Bulbus cordis anomalies and anomalies of cardiac septal closure; 746: Other congenital anomalies of heart; 747: Other congenital anomalies of circulatory system; 748: Congenital anomalies of respiratory system; 749: Cleft palate and cleft lip; 750: Other congenital anomalies of upper alimentary tract; 751: Other congenital anomalies of digestive system; 752: Congenital anomalies of genital organs; 753: Congenital anomalies of urinary system; 754: Certain congenital musculoskeletal deformities; 755: Other congenital anomalies of limbs; 756: Other congenital musculoskeletal anomalies; 757: Congenital anomalies of the integument; 758: Chromosomal anomalies; 759: Other and unspecified congenital anomalies). We considered the year following delivery to identify as many birth defects as possible, given the fact that congenital malformation diagnoses could have been delayed. Only major congenital malformations were considered, and thus minor malformations were excluded (ICD-9 codes: 743.6, 744.1, 744.2 – 744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2 – 757.6, 757.8, 757.9, 758.4)²⁷. We also considered women as cases if their infant was stillborn in order not to underestimate the association between duration of antidepressant use and major congenital malformations.

A woman was considered a 'control' if her infant was not diagnosed with any congenital malformation.

Assessment of Exposure

For each case and control we assessed exposure to antidepressants during the first trimester of pregnancy (0 – 14 weeks of gestational age). An algorithm was developed to calculate the exact number of days of antidepressant use for each woman by adding all antidepressant prescription durations over the length of the first trimester. Women were considered to be exposed if they filled prescriptions for at least one antidepressant in the first trimester or if they filled prescriptions for at least an antidepressant before the first day of gestation but where the duration of the treatment lasted into the 1st trimester. This algorithm also took into account the time between renewals and overlap between antidepressant prescriptions. Hence, exposure to antidepressants during the first trimester was defined according to three definitions: 1) dichotomously (yes or no), 2) duration of use defined as the number of days exposed in the first trimester: 0 day, 1 – 30 days, 31 – 60 days, and ≥ 61 days, and 3) according to therapeutic class (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), tricyclics, new antidepressants, and co-exposures (≥ 2 classes)) in the first trimester. Antidepressants considered were: SSRIs (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline), tricyclic (amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, nortriptyline, trimipramine), new antidepressants (bupropion, mirtazapine, moclobemide, nefazodone, trazodone, venlafaxine), and co-exposures (had received ≥ 2 classes).

Confounding variables

Potential confounders included maternal age, socioeconomic status based on receipt of social welfare, income ($> \$30,000$ versus $\leq \$30,000$), area of residence (rural versus urban), race (black, others versus caucasian), and marital status (living alone versus not living alone) on the first day of gestation. Healthcare utilization variables (including the number of different prescribers, the number of different medications used other than antidepressants, visits to the emergency department or hospitalizations, the number of visits to the physician, and maternal chronic diseases such as chronic and gestational diabetes (ICD-9: 250.0 – 250.9, 271.4, 790.2, 648.0, 648.8, and use of oral hypoglycemic drugs or insulin), chronic and gestational hypertension (ICD-9: 401.0 – 405.9, 362.1, 416.0, 437.2, 796.2, and use of antihypertensive drugs), and asthma (ICD-9: 493, and use of asthma drugs) were measured the year before and during pregnancy and were selected as markers of co-morbidity. Pregnancy-related variables included whether there was a pregnancy in the year prior to the current pregnancy, the number of prenatal visits, the gender of the baby, and the year of the beginning of pregnancy. To take into account the severity of psychiatric disorders, the following markers were included: the number of days on antidepressants the year before pregnancy, the number of psychiatric disorder diagnoses received before and during pregnancy, the number of visits to the psychiatrist the year before and during pregnancy, anxiolytic/sedative use such as benzodiazepines and anticonvulsant use

such as barbiturates during pregnancy, and antidepressant use during the second and third trimesters of pregnancy.

The following lifestyle variables were considered during pregnancy: tobacco use (quitted smoking, continued smoking *versus* non-smokers), alcohol use (yes *versus* no), and illicit drug use (yes *versus* no).

Statistical Analyses

Descriptive statistics were used to summarize the characteristics of the study population. Using unconditional logistic regression models, we estimated crude and adjusted odds ratios (ORs) along with 95% confidence intervals (CIs) for the association between antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations. Sub-group analyses were performed on women who responded to the questionnaire to determine whether adjustment for confounders not available in administrative databases altered the results. All analyses were two-tailed and $p < 0.05$ was considered significant. SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) was used to perform analyses.

RESULTS

Among the 109,344 women who were pregnant between January 1, 1998 and December 31, 2002, 2329 met the eligibility criteria, and thus constituted the study cohort. Of these 2329 women, 7 (0.3%) had a stillbirth. Socio-demographic characteristics and healthcare utilization markers of these women are presented in Table 1. The most frequent psychiatric disorders identified before pregnancy were anxiety (n = 979 (26.3%)), depressive disorders (n = 929 (25.0%)), and dysthymic disorders (n = 353 (9.5%)). These psychiatric disorders were also the most frequently diagnosed during pregnancy: anxiety (n = 416 (30.2%)), depressive disorders (n = 253 (18.4%)), and dysthymic disorders (n = 152 (11.0%)). Paroxetine (n = 440 (36.4%)), sertraline (n = 178 (14.7%)), and venlafaxine (n = 155 (12.8%)) were the most frequently prescribed antidepressants during the first trimester. Paroxetine (n = 231 (42.4%)), sertraline (n = 80 (14.7%)), and fluoxetine (n = 51 (9.4%)) were the most frequently prescribed antidepressants during the second trimester. Finally, a similar pattern of prescriptions was observed during the third trimester: paroxetine (n = 219 (44.3%)), sertraline (n = 75 (15.2%)), and fluoxetine (n = 47 (9.5%)). Of all co-exposures during the first trimester (SSRIs-new antidepressants, SSRIs-tricyclics, tricyclics-new antidepressants), the SSRI - new antidepressant co-exposure was the most prevalent (n = 65 (73.9%)). Mean (SD) duration of antidepressant use during the first trimester of pregnancy was 55 (29.2) days.

Other medications used during the first trimester were most commonly antiemetics (n = 619 (12.1%)), anti-infectious (n = 487 (9.5%)), anxiolytic/sedative (n = 316 (6.2%)), anticonvulsive (n = 279 (5.5%)), and sympathomimetic (n = 205 (4.0%)).

Within the study population, 189 (8.1%, 95% CI 7.0%, 9.2%) infants with at least one major congenital malformation were identified. A total of 265 major malformations were reported. The most frequent major congenital malformation was ostium secundum type atrial septal defect (n = 32 (12.1%)) (Table 2). This congenital malformation was not specific to any one class of antidepressant. Indeed, its presence was found in mothers of infants who used SSRIs or new antidepressants, in mothers who had received ≥ 2 classes, and in mothers who did not use any antidepressants during the first trimester of pregnancy (Table 2).

Antidepressant use during the first trimester of pregnancy as defined in a dichotomous fashion was not statistically associated with having an infant with major congenital malformations (aOR 1.10, 95% CI 0.75, 1.62; Table 3). Duration of antidepressant exposure during the first trimester was also not statistically associated with major congenital malformations (Table 4). No association was found between the class of antidepressant used during the first trimester of pregnancy and the occurrence of major congenital malformations (Table 5)

Sub-group analysis

Of the 2329 pregnant women who met eligibility criteria, 806 (34.6%) responded to the questionnaire. Responders were similar to non-responders (Table 1). Of those who responded, 59 (7.3%) had an infant with at least one major congenital malformation. Adjustment for variables such as tobacco, alcohol, or illicit drugs use, income, and race did not alter the results: (1–30 days versus 0 days: aOR 1.19, 95% CI 0.51, 2.79; 31–60 days versus 0 days: aOR 0.46, 95% CI 0.15, 1.40; ≥ 61 days versus 0 days: aOR 0.31, 95% CI 0.10, 1.23).

Sensitivity Analyses

Given that 1.2% ($n = 28$) of women had multiple births and thus contributed more than once in the analyses, analyses were repeated on singleton births alone to determine whether the potential correlation between pregnancies affected the estimates. The results were similar to those presented in Tables 3, 4, and 5. Sensitivity analyses were also conducted by excluding women who had a stillbirth. The results remained unchanged (data not shown).

DISCUSSION

To our knowledge, the present study is the first to investigate the impact of duration of antidepressant exposure during the first trimester of pregnancy on the occurrence of major congenital malformations. There was no difference between antidepressant users during the first trimester of pregnancy and non-users throughout pregnancy in terms of rates of major congenital malformations. Unlike previous studies that considered antidepressant use in a dichotomous fashion, we considered the number of days of antidepressant use during the first trimester. No statistically significant association was found between antidepressant duration during the first trimester of pregnancy and the risk of major congenital malformations in infants. In addition, class of antidepressant use was not significantly associated with the occurrence of major birth defects.

The present study was designed to circumvent important methodological limitations present in previous studies. First, several studies selected comparison groups that did not have psychiatric disorders.²⁸ This may be problematic since psychiatric disorders have been associated with negative pregnancy outcomes.¹⁵⁻¹⁸ To avoid this, we selected a large cohort of pregnant women diagnosed with psychiatric disorders before pregnancy, which enabled us to separate the effects of antidepressants from those of psychiatric disorders. On the other hand, we cannot rule out the possibility that certain women decided to discontinue their treatment during pregnancy

because their illness was not as severe as that of others, and thus suggesting an indication bias. However, the literature reports that most women who decide to interrupt their antidepressant treatment during pregnancy do so because of an exaggerated perception of teratogenic risk, and not severity of symptoms.²⁹ Indeed, those who responded to the questionnaire and discontinued their antidepressant were specifically asked the reasons for their discontinuation. Incidentally, the majority responded that they had discontinued because of possible teratogenic risks. Second, we were able to control for a variety of socio-demographic, pharmacy and healthcare-related variables that are available in administrative databases. These variables were potential risk factors for major congenital malformations before and during pregnancy. The use of the questionnaire also allowed us to perform subgroup analyses where we controlled for important lifestyle variables during pregnancy, including tobacco, alcohol, and illicit drug use; all of which did not confound the association of interest. Third, unlike previous studies that used only a dichotomous definition to describe antidepressant use during the first trimester of pregnancy, we employed three different definitions. The first was a dichotomous definition similar to what is available in the literature. This definition was chosen in order to compare our results to what has previously been published. The second definition was the number of days of antidepressant use during the first trimester of pregnancy. This enabled us to investigate more precisely the impact of the duration of the therapy. The point estimate for exposure to antidepressant during the first trimester decreased

as a function of antidepressant duration. An opposite trend would have been expected if antidepressant duration increased the risks of congenital anomalies. In fact, this may suggest that adequate control of psychiatric disorders with antidepressants during pregnancy may be associated with better pregnancy outcomes. Finally, recent studies investigated the association between SSRI use and congenital malformations.^{30,31} We therefore conducted analyses to determine which antidepressant therapeutic class was associated to congenital malformations. We found no association between any therapeutic class and congenital malformations, although there was a tendency for SSRIs. However, interestingly, none of the newborns had persistent pulmonary hypertension or patent ductus arteriosus, both of which were recently associated with SSRI exposure after the 20th week of gestational age.⁹

Administrative databases have the great potential of providing accurate information on medications dispensed throughout pregnancy. They give full details on the names, dosages, quantities, and treatment duration of medications dispensed, thus offering information that is almost impossible to obtain by interviewing patients who have to recall their use of medications over an extended period of time.³²⁻³⁵ Field studies usually rely on self-reported medication histories, and are prone to recall bias. On the other hand, the prevalence of antidepressant use was calculated on the basis of the drugs dispensed to study subjects, and does not necessarily reflect actual

intake. However, we can safely assume that women continuously refilling their prescriptions (longer duration of treatment), actually take their medications. Furthermore, De Jong et al.³⁶ reported that 94% of all drugs dispensed to pregnant women are actually taken.

The results of this study suggest that, as a whole, there is no association between duration of antidepressant use in the first trimester of pregnancy and the occurrence of major congenital malformations. Nevertheless, it may be possible that a specific antidepressant may cause a specific major congenital malformation. Ideally, it would have been preferable to determine the effect of each antidepressant type on specific major congenital malformations.

However, this was not possible here since stratifying on antidepressant type would have further restricted our sample size. For this reason we limited our analyses according to antidepressant classes. This limitation could explain the difference in the results observed with other studies. The reason for this is that each antidepressant has a different mechanism of action, even within the same therapeutic class, and thus each may be a teratogen at a different level.³⁷ Investigating this would have required very large sample sizes for each antidepressant type, rendering such analyses infeasible in the present context.

Finally, the baseline prevalence of major congenital malformations in the general population is estimated between 1.5% to 3%.³⁸ We found in our

cohort a prevalence of major birth defects of 8.1%. This could partly be explained by the fact that being an adherent to the RAMQ drug plan or a welfare recipient, who are of lower socio-economic level, increased the likelihood of having psychiatric illnesses,³⁹ and consequently, unhealthy infants. However, it is important to point out that despite the fact that our cohort was composed of welfare recipients and adherents of the RAMQ drug plan, results of the present study are probably generalizable to patients from other socioeconomic backgrounds since the antidepressant-major congenital malformations association is likely to have more biological than socioeconomic grounds.

Conclusions

We found no association between duration of antidepressant use during the first trimester and major congenital malformations. The results are concordant with most studies published thus far in the literature. Future studies should investigate the effect of individual antidepressants on specific major congenital malformations taking into account the duration of exposure to antidepressants.

Élodie Ramos, Martin St-André, Évelyne Rey, Driss Oraichi and Anick Bérard were involved in protocol conception and design. Élodie Ramos and Anick Bérard were involved in data collection. Élodie Ramos, Driss Oraichi, and Anick Bérard analysed the data. All authors were involved in interpretation of the findings and contributed to the drafting and revision of the intellectual content of the article. Anick Bérard will act as a guarantor. Anick Bérard had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Acknowledgements

Élodie Ramos is the recipient of a PhD bursary from the CHU Sainte-Justine. Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)/Health Research Foundation, and is on the endowment research Chair of the Famille Louis-Boivin on 'Medications, Pregnancy and Lactation' at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal. The authors report no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; **28**: 137-52.
2. Deering S. Eating disorders: recognition, evaluation, and implications for obstetrician/gynecologists(1). *Prim. Care Update Ob Gyns* 2001; **8**: 31-35.
3. Lancet. Better news on population. *Lancet* 1992; **339**: 1600.
4. Zuckerman B, Amaro H, Bauchner H, Cabral H. Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **160**: 1107-11.
5. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; **295**: 499-507.
6. Public Health Agency of Canada. *Canada Prenatal Nutrition Program (CPNP)*. PHAC, 2002. http://www.phac-aspc.gc.ca/dca-dea/programmes/cpnp_participants_e.html

7. U.S. Food and Drug Administration. *FDA Public Health Advisory Paroxetine of 2005 [Center for drug evaluation and research]*. FDA, 2005. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm>
8. Berard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-Andre M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; **80**: 18-27.
9. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; **354**: 579-87.
10. Kallen B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006; **21**: 221-2.
11. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; **279**: 609-10.

12. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; **269**: 2246-8.
13. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; **89**: 713-8.
14. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; **14**: 823-7.
15. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Levy DL, Medoff D, Lajonchere CM, Radford-Paregol M. Obstetrical complications in patients with bipolar disorder and their siblings. *Psychiatry Res* 1993; **48**: 47-56.
16. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992; **45**: 1093-9.
17. Orr ST, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 1995; **17**: 165-71.

18. Franko DL, Blais MA, Becker AE, et al. Pregnancy complications and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Am J Psychiatry* 2001; **158**: 1461-6.
19. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases, Ninth revision*. Geneva, 1997.
20. Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ). *Annual Statistics*. Quebec: Government of Quebec, 1997.
21. Ramos E, Oraichi D, Rey E, Blais L, Berard A. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *Bjog* 2007; **114**: 1055-64.
22. Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**: 496-509.
23. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *Bmj* 2005; **330**: 230.

24. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007; **62**: 320-8.
25. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995; **48**: 999-1009.
26. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol* 1995; **142**: 428-36.
27. New-York State: Department of Health. Congenital malformations registry - 1996 Report [Department of health: Information for a healthy New York], 1996.
<http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cmr/1996/append2.htm>
28. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1010-5.

29. Bonari L, Koren G, Einarson TR, Jasper JD, Taddio A, Einarson A. Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making. *Arch Womens Ment Health* 2005; **8**: 214-20.
30. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2675-83.
31. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2684-92.
32. Paganini-Hill A, Ross RK. Reliability of recall of drug usage and other health-related information. *Am J Epidemiol* 1982; **116**: 114-22.
33. Tilley BC, Barnes AB, Bergstralh E, et al. A comparison of pregnancy history recall and medical records. Implications for retrospective studies. *Am J Epidemiol* 1985; **121**: 269-81.
34. Van den Brandt PA, Petri H, Dorant E, Goldbohm RA, Van de Crommert S. Comparison of questionnaire information and pharmacy data on drug use. *Pharm Weekbl Sci* 1991; **13**: 91-6.

35. West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A.
Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with
database information. *Am J Epidemiol* 1995; **142**: 1103-12.
36. 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**: 33-6.
37. Banhidy F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during
pregnancy. *Int J Med Sci* 2005; **2**: 100-6.
38. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.
Annual report. Rome: ICBDMMS, 2003.
39. Murphy JM, Olivier DC, Monson RR, Sobol AM, Federman EB,
Leighton AH. Depression and anxiety in relation to social status. A
prospective epidemiologic study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; **48**: 223-

Table 1. Characteristics of women with psychiatric disorders in the three administrative databases and in the responders to the questionnaire.

Variables	From the three administrative databases: N = 2329		From the questionnaire: N = 806	
	Cases (n = 189)	Controls (n = 2140)	Cases (n = 59)	Controls (n = 747)
<i>Measured on the first day of gestation:</i>				
Socio-demographic related				
Maternal age, years (mean, SD)	28.3 (5.7)	28.3 (6.0)	26.5 (5.45)	28.2 (6.0)
Urban dweller (n, %)	154 (81.5%)	1641 (76.7%)	44 (74.6%)	546 (73.1%)
Income (> \$30,000)	N/A	N/A	23 (40.0%)	221 (29.6)
Welfare recipient (n, %)	89 (47.1%)	988 (46.2%)	35 (59.3)	472 (63.2%)
Living alone (n, %)	67 (35.5%)	628 (29.4%)	21 (35.6%)	182 (24.4%)
Race				
Caucasian	N/A	N/A	46 (78.0%)	658 (88.1%)
Black	N/A	N/A	5 (8.5%)	10 (1.3%)
Others	N/A	N/A	8 (13.6%)	79 (10.6%)
<i>Measured in year before pregnancy:</i>				
Psychiatric disorders related				
Number of depression diagnoses (n, %)				
1 – 2	96 (50.8%)	1133 (52.9%)	28 (47.5%)	385 (51.5%)
3 – 5	48 (25.4%)	565 (26.4%)	18 (30.5%)	198 (26.5%)
≥6	45 (23.8%)	442 (20.7%)	13 (22.0%)	164 (22.0%)
At least one visit to the psychiatrist (n, %)	60 (31.8%)	582 (27.2%)	18 (30.5%)	190 (25.4%)
Days of exposure to antidepressants (n, %)				
30 – 120	101 (53.4%)	1118 (52.2%)	36 (61.0%)	354 (47.4%)
121 – 180	23 (12.2%)	310 (14.5%)	3 (5.1%)	112 (15.0%)
≥181	65 (34.4%)	712 (33.3%)	20 (33.9%)	281 (37.6%)

Table 1. Characteristics of women with psychiatric disorders in the three administrative databases and in the responders to the questionnaire (cont).

Variables	From the three administrative databases: N = 2329		From the questionnaire: N = 806	
	Cases (n = 189)	Controls (n = 2140)	Cases (n = 59)	Controls (n = 747)
Measured during pregnancy:				
Psychiatric disorders related				
At least one depression diagnoses (n, %)	71 (37.6%)	822 (38.4%)	21 (35.6%)	286 (38.3%)
At least one visit to the psychiatrist (n, %)	30 (15.9%)	315 (14.7%)	9 (15.3%)	105 (14.1%)
At least one anxiolytic/sedative prescription (n, %)	43 (22.8%)	396 (18.5%)	10 (17%)	127 (17%)
At least one anticonvulsive prescription (n, %)	32 (16.9%)	268 (12.5%)	7 (11.9%)	83 (11.1%)
Lifestyle related				
Tobacco				
Non-smokers			30 (50.9%)	432 (57.8%)
Quit smoking	N/A	N/A	7 (11.9%)	61 (8.2%)
Continued smoking	N/A	N/A	22 (37.3%)	254 (34.0%)
Alcohol (n, %)	N/A	N/A	7 (11.9%)	152 (20.4%)
Illicit drugs (n, %)	N/A	N/A	3 (5.1%)	52 (7%)
Chronic diseases				
Diabetes mellitus (n, %)	18 (9.5%)	187 (8.7%)	5 (8.5%)	61 (8.2%)
Hypertension (n, %)	22 (11.6%)	196 (9.2%)	8 (13.6%)	80 (10.7%)
Asthma (n, %)	51 (27.0%)	455 (21.3%)	16 (27.6%)	164 (22.0)

Abbreviations: SD, standard deviation.

Note: Percentages may not add up to 100% due to rounding.

N/A: Not applicable.

Table 2. Description of major congenital malformations most frequently diagnosed according to class of antidepressant used.

	Cases (n = 265)
SSRIs (n, %)	
Other and unspecified anomalies of musculoskeletal system (ICD-9: 756.9)	13 (43.3)
Ostium secundum type atrial septal defect (ICD-9: 745.5)	12 (37.5)
Certain congenital musculoskeletal deformities of skull, face, and jaw (ICD-9: 754.0)	8 (50.0)
Tricyclics (n, %)	
Unspecified anomaly of eye (ICD-9: 743.9)	2 (13.3)
Ventricular septal defect (ICD-9: 745.4)	1 (14.3)
Anomalies of pulmonary valve (ICD-9: 746.0)	1 (25.0)
New antidepressants (n, %)	
Ostium secundum type atrial septal defect (ICD-9: 745.5)	5 (15.6)
Other and unspecified anomalies of musculoskeletal system (ICD-9: 756.9)	3 (10.0)
Unspecified anomaly of eye (ICD-9: 743.9)	2 (13.3)
None (n, %)	
Ostium secundum type atrial septal defect (ICD-9: 745.5)	14 (43.8)
Other and unspecified anomalies of musculoskeletal system (ICD-9: 756.9)	14 (46.7)
Unspecified anomaly of eye (ICD-9: 743.9)	8 (53.3)
Co-exposure* (n, %)	
Ostium secundum type atrial septal defect (ICD-9: 745.5)	1 (3.1)
Certain congenital musculoskeletal deformities of skull, face, and jaw (ICD-9: 754.0)	1 (6.3)
Unspecified anomaly of eye (ICD-9: 743.9)	1 (6.7)
Abbreviations: ICD-9, International Classification of Diseases, Ninth revision.	
*Co-exposures: Women who had received ≥ 2 classes of antidepressant.	

Table 3. Risk of major congenital malformations associated to antidepressant use during pregnancy.

	Cases (n = 189)	Controls (n = 2140)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
Antidepressant exposure during the 1st trimester[†] (y/n)	95 (50.3%)	1006 (47.0%)	1.10 (0.75 – 1.62)	1.10 (0.75 – 1.62)
Antidepressant exposure during the 2nd trimester[†] (y/n)	45 (23.8%)	465 (21.7%)	1.13 (0.59 – 1.60)	1.13 (0.59 – 2.17)
Antidepressant exposure during the 3rd trimester[†] (y/n)	40 (21.2%)	436 (20.4%)	1.05 (0.73 – 1.51)	0.86 (0.45 – 1.65)

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.
 *Adjusted for maternal age, being on welfare, urban dweller, living alone, measures related to psychiatric disorders and measures of co-morbidities not related to psychiatric disorders before and during pregnancy, hypertension and diabetes diagnoses before and during pregnancy, gender of baby, prenatal visits and year of pregnancy.
[†]Trimester definition: 0 ≤ 1st trimester ≤ 14 weeks; 14 weeks < 2nd trimester ≤ 27 weeks; 3rd trimester: > 27 weeks.

Table 4. Risk of major congenital malformations associated with the duration of antidepressant used.

	Cases (n = 189)	Controls (n = 2140)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
Antidepressant use during the 1st trimester[†] (days)				
0	94 (49.7%)	1134 (53.0%)	1.00	1.00
1 – 30	28 (14.8%)	273 (12.8%)	1.24 (0.80 – 1.93)	1.23 (0.77 – 1.98)
31 – 60	28 (14.8%)	309 (14.4%)	1.09 (0.70 – 1.70)	1.03 (0.63 – 1.69)
≥61	39 (20.6%)	424 (19.8%)	1.11 (0.75 – 1.64)	0.92 (0.50 – 1.69)
Antidepressant use during the 2nd trimester[†] (y/n)	45 (23.8%)	465 (21.7%)	1.13 (0.79 – 1.60)	1.24 (0.62 – 2.48)
Antidepressant use during the 3rd trimester[†] (y/n)	40 (21.2%)	436 (20.4%)	1.05 (0.73 – 1.51)	0.89 (0.46 – 1.71)

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*Adjusted for maternal age, being on welfare, urban dweller, living alone, measures related to psychiatric disorders and measures of co-morbidities not related to psychiatric disorders before and during pregnancy, hypertension and diabetes diagnoses before and during pregnancy, gender of baby, prenatal visits and year of pregnancy.

[†]Trimester definition: 0 ≤1st trimester ≤14 weeks; 14 weeks < 2nd trimester ≤27 weeks; 3rd trimester: > 27 weeks.

Table 5. Risk of major congenital malformations associated to the class of antidepressant used.

	Cases (n = 189)	Controls (n = 2140)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
Antidepressant use during the first trimester[†]				
None	94 (49.7%)	1134 (53.0%)	1.00	1.00
Paroxetine**	37 (19.6%)	375 (17.5%)	0.84 (0.56 – 1.25)	1.27 (0.78 – 2.06)
Other SSRIs	30 (15.9%)	303 (14.2%)	0.84 (0.55 – 1.29)	1.19 (0.71 – 1.97)
Tricyclics	5 (2.7%)	78 (3.6%)	1.29 (0.51 – 3.27)	0.78 (0.30 – 2.02)
New antidepressants	15 (7.9%)	167 (7.8%)	0.93 (0.52 – 1.63)	0.94 (0.51 – 1.75)
Co-exposure	8 (4.2%)	83 (3.9%)	0.86 (0.40 – 1.83)	1.03 (0.44 – 2.41)
Antidepressant use during the second trimester[†] (y/n)	45 (23.8%)	465 (21.7%)	1.13 (0.79 – 1.60)	1.07 (0.54 – 2.11)
Antidepressant use during the third trimester[†] (y/n)	40 (21.2%)	436 (20.4%)	1.05 (0.73 – 1.51)	0.74 (0.37 – 1.49)

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*Adjusted for maternal age, being on welfare, urban dweller, living alone, measures related to psychiatric disorders and measures of co-morbidities not related to psychiatric disorders before and during pregnancy, hypertension and diabetes diagnoses before and during pregnancy, gender of baby, prenatal visits and year of pregnancy.

**Paroxetine is a type of SSRI that have been previously associated to cardiac malformations.

[†]Trimester definition: 0 ≤ 1st trimester ≤ 14 weeks; 14 weeks < 2nd trimester ≤ 27 weeks; 3rd trimester: > 27 weeks.

ARTICLE 3 :

Association between Antidepressant Use during Pregnancy and Infants Born Small-for-Gestational-Age

Soumis le 22 mars 2008 à *l'American journal of psychiatry*.

Association between Antidepressant Use during Pregnancy and Infants Born Small-for-Gestational-Age

Élodie Ramos MSc^{1,2}, Martin St-André MD^{3,4}, Évelyne Rey MD, MSc^{2,3,5},
Driss Oraichi PhD², Anick Bérard PhD^{1,2}

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ²Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada; ³Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Department of Psychiatry, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada; ⁵Department of OB/GYN, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

Word Count: 3440

Previous presentation:

This study was presented in part at:

- the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) conference, Quebec, Canada (August 2007),
- the Teratology Society Meeting, Pittsburgh, USA (June 2007),
- the Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM) conference, Quebec, Canada (June 2006), and at
- the Canadian Association for Population Therapeutics (CAPT) conference, Halifax, Canada, May 2007.

Location of work and address for reprints:

Dr. Anick Bérard
CHU Sainte-Justine
Research Center
3175, chemin de la Côte-Ste-Catherine
Montreal (Quebec) H3T 1C5



Disclosures & Acknowledgements:

Élodie Ramos is the recipient of a PhD bursary from the CHU Sainte-Justine. Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)/Health Research Foundation, and is on the endowment research Chair of the Famille Louis-Boivin on 'Medications, Pregnancy and Lactation' at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal. The authors report no conflicts of interest.

Funding sources:

This study was supported by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ, grant number: 6263), the Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM), and the FRSQ network for the wellbeing of children. These funding sources had no role in the design, analysis, interpretation, and drafting of the manuscript.

Abstract

Objective: To quantify the association between antidepressant class used during pregnancy and infants born Small-for-Gestational-Age (SGA) according to trimester of exposure.

Method: A case-control study was conducted within a cohort of pregnant women. Data were obtained from a 'Medications and Pregnancy' registry, built by the linkage of three administrative databases (RAMQ, Med-Echo, ISQ), and a self-administered questionnaire. The initial cohort included 152,107 women who had been pregnant between 01/01/1998 and 12/31/2002. Eligible women had 1) to be 15-45 years of age on the first day of gestation, 2) be insured by the RAMQ drug plan for ≥ 12 months prior to the first day of gestation and during pregnancy, 3) have ≥ 1 psychiatric disorder diagnosis before pregnancy, 4) have used antidepressants for ≥ 30 days in the year prior to pregnancy, and 5) have a pregnancy ending with a live singleton birth. Antidepressant exposure during pregnancy was defined according to trimester and class (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), tricyclics, 'Other antidepressants'). Cases (SGA) were defined as newborns with a birth weight $< 10^{\text{th}}$ percentile according to Canadian charts. Relative risks, adjusted for possible confounders, were estimated using modified Poisson regression.

Results: Among the 938 pregnancies meeting the inclusion criteria, there were 128 (13.6%) infants born SGA. 'Other antidepressants', such as venlafaxine, used during the second trimester were associated with an

increased risk of infants being born SGA ('Other antidepressants' *versus* no antidepressant use: aRR 2.41, 95% CI: 1.07, 5.43). However, SSRIs and tricyclics use at any time during pregnancy were not statistically associated with SGA at birth.

Conclusions: Because of recent warnings regarding the use of SSRIs during pregnancy, 'Other antidepressants' may have been preferentially prescribed during pregnancy. The present study suggests that the use of these antidepressants during the second trimester of pregnancy may increase the risk of infants born SGA.

There is considerable uncertainty surrounding the safety of antidepressant use during pregnancy. Indeed, concerns have been put forward regarding their impact on prematurity and birth weight. The majority of studies that have investigated antidepressant use during pregnancy have considered prematurity (gestational age less than 37 weeks) and low birth weight (<2500 grams) as two distinct outcomes. Most of these studies have suggested that antidepressant use during pregnancy increased the risk of preterm birth and low birth weight (1, 2). However, an infant born preterm may have a normal weight for his gestational age, whereas one born at term may have an abnormal weight for the gestational age. These two scenarios have specific clinical implications. For these reasons, using outcomes such as gestational age and birth weight separately do not allow to evaluate the real impact of antidepressant use during pregnancy on infants. Furthermore, there is no consensus as to which trimester of pregnancy or which antidepressant class increases the risk of prematurity and low birth weight (1, 3, 4).

Small-for-Gestational-Age (SGA) is a gender specific measure that combines both gestational age and birth weight. An infant born SGA is one whose birth weight is below the 10th percentile. It is based on reference birth weight curves stratified by infant gender, gestational age, singleton birth status, and country (5). SGA infants have been shown to suffer from growth restrictions, and are thus at an increased risk of death compared to non-SGA infants (6). Furthermore, those who survive, may suffer from permanent deficits in growth

and neurocognitive development in later childhood (7), and be at an increased risk for chronic diseases in adulthood (8). Only a few studies have investigated the association between antidepressant use during pregnancy and infants born SGA. Moreover, these studies had small sample sizes (9), did not fully adjust for confounders (10), or did not have an adequate control group (3).

Therefore, the primary objective of the present study was to quantify the association between antidepressant class used during pregnancy and infants born SGA, according to trimester of exposure. A secondary objective was to identify the main risk factors associated with SGA births, with a focus on the impact of the underlying disease.

Method

Data sources

We used three administrative databases of the province of Quebec (Canada): the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), Med-Echo and the Fichier des événements démographiques du Québec (birth and death registries) managed by the Institut de la Statistique du Québec (ISQ). Data extracted from these databases were supplemented with data obtained from a self-administered questionnaire.

The RAMQ database contains information on medical services (diagnoses and procedures) received by all Quebec residents. All diagnoses are classified according to the *International Classification of Diseases, Ninth revision (ICD-9)* (11). Although RAMQ covers all Quebec residents for the cost of physician visits, hospitalizations and procedures, it covers only a portion of residents for the cost of medications. The RAMQ drug plan covers individuals 65 years and older, recipients of social assistance (welfare recipients), and workers and their families (adherents) who do not have access to a private drug insurance program, accounting for approximately 43% of the overall Quebec population (12). It is also estimated that 30% of women between 15 and 45 years of age in Quebec are covered by the RAMQ drug plan for their medications. The Med-Echo database is a provincial database which records acute care hospitalization data for all Quebec residents; it also records birth weight and gestational age for

deliveries (gestational age is validated data and comes from the Med-Echo hospital archives), planned abortions and miscarriages. The Fichier des événements démographiques du Québec (ISQ) provides demographic information on the mother, father and baby, as well as birth weight and gestational age for live births and stillbirths. The RAMQ, Med-Echo, and ISQ databases have been used in the past for perinatal epidemiologic research (13-17). The ISQ database has also been used in epidemiological studies (18). Data recorded in the medication database of the RAMQ have been suitably evaluated and found to be comprehensive and valid (19, 20). The same was found for medical diagnoses recorded in the Med-Echo database (21).

The linkage between the RAMQ, Med-Echo, and ISQ was done using an encrypted 'Numéro d'Assurance Maladie' (NAM), which is a unique identifier for all Quebec residents (between RAMQ and Med-Echo), and using mothers' and babies' dates of birth, first names and family names (between RAMQ and ISQ).

This linkage permits to create the 'Medications and Pregnancy' registry that contains data on all pregnancies that occurred in Quebec between January 1, 1998 and December 31, 2002. This population-based pregnancy registry is composed of women who were between 15 and 45 years of age on the first day of gestation (first day of last menstrual period available in the Med-Echo and ISQ databases). Pregnancies were identified using diagnostic and

procedure codes related to the gestational period. All pregnant women in the cohort had also to be insured for their medications by the RAMQ drug plan for at least one year before their first day of gestation and during their pregnancy. Finally, a self-administered questionnaire was developed and mailed to all study cohort members in order to supplement information on important confounders not present in the 'Medications and Pregnancy' registry described above. This questionnaire included information on pregnancy history (parity), socio-demographic data (income, education, marital status, race, pre-pregnancy body mass index, and weight gain during pregnancy), and lifestyle habits (tobacco use, alcohol use, illicit drugs use, and caffeine intake).

This study was approved by the CHU Sainte-Justine Ethics Committee. All women who responded to the questionnaire gave their informed consent. The linkage between administrative databases and the self-administered questionnaire was approved by the Commission d'Accès à l'Information (CAI) du Québec.

Study population

Within the 'Medications and pregnancy' registry, women meeting the following eligibility criteria were included in this present study. Women had to 1) have received at least one diagnosis of a psychiatric disorder defined according to the ICD-9 classification (codes: 290 – 319) before pregnancy, 2) have used

antidepressants for at least 30 days in the year prior to pregnancy, and 3) had to have a pregnancy ending with a live singleton birth. Women with the following diagnoses of psychotic/non-psychotic conditions, or mental retardation (ICD-9 codes: 290 – 295, 297 – 299, 302, 303, 305 – 308, 312, 314 – 319) were excluded since they were unlikely to have been exposed to antidepressants. Women were also excluded if their infant was categorised large-for-gestational-age (LGA). Finally, if a woman had more than one pregnancy between 1998 and 2002, the first pregnancy meeting eligibility criteria was considered for analysis.

Study design

Within the cohort outlined above, a case-control study was performed to determine the association between antidepressant class used and infants born SGA, according to trimester of exposure during pregnancy.

Cases and controls

Cases (SGA) were defined as newborns with a birth weight <10th percentile for that gestational age and gender, according to the population-based Canadian reference for birth weight for gestational age (5). Controls were infants with a normal birth weight for their gestational age and gender, having a birth weight ranging between the 10th and 90th percentile. The index date for both cases and controls was the calendar date of the delivery.

Exposure assessment

For each case and control, we assessed exposure to antidepressants during the first trimester of pregnancy (0 – 14th week of gestational age), during the second trimester of pregnancy (15 – 26th week of gestational age), and third trimester ($\geq 27^{\text{th}}$ week of gestational age) of pregnancy.

Antidepressant exposure was defined as having filled at least one antidepressant prescription during the trimesters of interest. This included prescriptions filled in a previous trimester whose durations overlapped with the trimester of interest. A 7-day grace period between consecutive antidepressant prescriptions was allowed to account for delays in prescription renewals. A woman was thus considered to be exposed during that 7-day grace period.

Antidepressant exposure was also defined according to therapeutic class. The following classes were considered: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), tricyclics, 'Other antidepressants', and co-exposures (≥ 2 classes). The following types of antidepressants were investigated: SSRIs (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline), tricyclics (amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, nortriptyline, trimipramine), and 'Other antidepressants' (bupropion, mirtazapine, moclobemide, nefazodone, trazodone, venlafaxine). Co-exposures were also studied (SSRIs – 'Other antidepressants'; SSRIs – Tricyclics; 'Other antidepressants' – Tricyclics; SSRIs – 'Other antidepressants' – Tricyclics).

Confounders

For each study woman, analyses were adjusted for the following previous established risk factors for SGA and also for the following variables: 1) In the year prior to pregnancy: the number of different medications used other than antidepressants, the number of visits to the emergency department or hospitalizations, and the body mass index (BMI), and 2) on the first day of gestation and during pregnancy: the maternal age, the race, being or not a welfare recipient, the area of residence, the parity, the income, the marital status, the maternal weight gain, the tobacco, alcohol, and illicit drug use, and finally the caffeine intake.

The analyses were also adjusted for maternal markers of co-morbidity detected before and during pregnancy; pre-pregnancy and gestational diabetes (ICD-9: 250.0 – 250.9, 271.4, 790.2, 648.0, 648.8, or use of oral hypoglycaemic drugs or insulin), pre-pregnancy and gestational hypertension (ICD-9: 401.0 – 405.9, 362.1, 416.0, 437.2, 796.2, or use of antihypertensive drugs), and asthma (ICD-9: 493, with a prescription for an asthma drug).

Severity of the underlying psychiatric condition or non-responsiveness to the treatment to antidepressants are important confounders. In order to account for these variables in the analyses, the following proxies were used: the number of days on antidepressants and the number of visits to the psychiatrist in the year prior to pregnancy, the number of different psychiatric

disorder diagnoses received prior to and during pregnancy, anxiolytic/sedative use such as benzodiazepines, and anticonvulsant use such as carbamazepine during pregnancy. Finally, we stratified according to antidepressant dosage used during pregnancy to evaluate the severity or the control of the underlying disease. Stratification was made based on dosage distribution.

Statistical Analyses

Descriptive statistics were used to summarize the characteristics of the study population. The association between antidepressant use during pregnancy and the risk of SGA was assessed using modified Poisson regression models, which provided estimates of crude and adjusted relative risks (RRs) along with their respective 95% confidence intervals (CI). Analyses were performed in two phases. In the first phase, the analyses were performed on the cohort assembled from the linkage of the three administrative databases. In the second phase, the analyses were performed on the cohort assembled from the linkage of the three administrative databases and using the additional information obtained from the self-administered questionnaire. The Hot Deck method as well as an in-house imputation program was used to compute missing values that were present in the questionnaire. All analyses were two-tailed and $p < .05$ was considered significant. SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) and Stata version 7.0 (StataCorp LP, College Station, TX) were used to perform analyses.

Results

Phase 1: Study cohort analyses with the three administrative databases

A total of 152,107 were included in the 'Medications and Pregnancy' registry. Of those, 2955 met eligibility criteria, and thus constituted the study population. There were 404 (13.7%) infants born SGA and 249 (8.4%) infants born LGA. The latter group who were >90th percentile were not included in the analyses. Hence, the study cohort was composed of 2706 mother-infant pairs. Socio-demographic characteristics and healthcare utilization variables of these women are presented in Table 1.

'Other antidepressants' use during the second trimester of pregnancy was the only antidepressant class that was statistically associated with infants born SGA (aRR 2.25, 95% CI: 1.30, 1.92) (Table 2). Antidepressant co-exposure during the second trimester was also statistically associated with infants born SGA (aRR 3.48, 95% CI: 1.56, 7.75). The SSRIs – 'Other antidepressants' co-exposure during the second trimester of pregnancy was the most frequent co-exposure (n = 23, 69.7%). No statistically significant associations were found between the other classes (SSRIs or tricyclics) used during pregnancy and the risk of infants born SGA (Table 2).

Phase 2: Study cohort analyses with administrative databases and self-administered questionnaire data

Among the original cohort defined within administrative databases (n = 2955), 938 (32 %) women responded to the self-administered questionnaires, thus providing additional confounder information. This sub-sample was used for the second phase of our analyses. Socio-demographic characteristics, healthcare utilization variables, and lifestyle of these respondents are presented in Table 1.

'Other antidepressants' use during the second trimester of pregnancy was statistically associated with having an infant born SGA (aRR 2.41, 95% CI: 1.07, 5.43, Table 3). Antidepressant co-exposure during the second trimester was also statistically associated with infants born SGA (aRR 3.28, 95% CI: 1.28, 8.45, Table 3). The SSRIs – 'Other antidepressants' co-exposure during the second trimester of pregnancy was the most frequent co-exposure (n = 10/12, 83.3%). Hypertension, race, tobacco use, having at least one mental disorder diagnosis increased the risk of being SGA while a higher BMI and weight gain during pregnancy decreased it (Table 3).

Stratification on antidepressant dosage during pregnancy

The associations described above prompted an investigation on the characteristics of women receiving 'Other antidepressants' versus those receiving SSRIs. This was deemed important since 'Other antidepressants'

are generally prescribed to patients that do not respond to SSRI or tricyclic antidepressants.(22, 23) As shown in Table 4, subjects who were prescribed 'Other antidepressants' seemed to have more severe psychopathologies.

Among the 'Other antidepressants' group, venlafaxine was the most frequently type of antidepressant prescribed during the second trimester of pregnancy (73.9% of all 'Other antidepressants'). We therefore stratified the models on dose of venlafaxine received during the second trimester. This was done to determine whether the association observed was due to venlafaxine or rather to severity of the underlying psychopathology.

Low dose venlafaxine use during the second trimester, defined as ≤ 50 mg/day, was statistically associated with an infant born SGA (aRR 2.98, 95% CI: 1.60, 7.70) (Table 5). High dose venlafaxine use during the second trimester defined as >150 mg/day was not statistically associated with an infant born SGA (aRR 1.40, 95% CI: 0.18, 10.61) (Table5).

Discussion

Unlike previous studies that focused on the risk of prematurity and low birth weight associated to antidepressant exposure during pregnancy, the present study is one of the few whose primary objective was to investigate the effect of gestational exposure to antidepressant on the risk of infants born SGA. A potential association was found between 'Other antidepressants' used during the second trimester of pregnancy and the risk of infants born SGA. Co-exposure to different antidepressant classes during the second trimester may also significantly increased the risk of infants born SGA. Despite its large point estimate, the association with SSRIs was not statistically significant during the second trimester of pregnancy, and warrants further investigation in larger populations exposed to SSRIs during pregnancy. As expected, tobacco use, hypertension, race, and markers of disease severity (having at least one mental disorder diagnosis during pregnancy) were risk factors for having an infant born SGA (24, 25). On the other hand, BMI and weight gain during pregnancy decreased the risk of having an infant born SGA.

Confounding

Confounding by indication is a common problem in pharmacoepidemiologic studies. This happens when factors associated with the choice of therapy are risk factors for the study outcome. Although a randomised clinical trial can eliminate such confounding, it would not be an ethical design to use when investigating outcomes such as SGA. The wealth of data recorded in the

prospective recordings of the administrative databases of the province of Quebec allowed us to adjust for many factors associated with the risk of SGA and with the selection of antidepressant treatment. However as in all observational studies, there is the possibility of residual confounding. Most notably, severity of disease or treatment non-responsiveness, two strong determinants of SGA, could only be accounted for indirectly by using proxies such as antidepressant dosage received. When we stratified our analyses on dose of venlafaxine received, we observed a strong association with infants born SGA among women who received dosages ≤ 50 mg/day. However, the association was lost among women who received dosages >150 mg/day, although the RR remained relatively high. Thus it appears that those who received dosages above 150 mg/day may have had a better control of their psychiatric condition, whereas those who received dosages less than 150 mg/day had a poorer control of their psychiatric condition. If that were the case, it would be the underlying psychiatric condition and not the antidepressant used that would be responsible for the observed increased risk for infants born SGA associated to the 'Other antidepressants' class (26). However, accurate interpretation is limited by the fact that stratification on dose resulted in strata with few cases. As a result, the absence of an association among those who received dosages greater than 150 mg/day may be due to a lack of statistical power and a lack of stable estimates. Studies with larger sample sizes would be needed to confirm or refute this hypothesis.

The association found between 'Other antidepressants' and infants born SGA was only present during the second trimester. The second trimester is a time when the foetal nutrition is essentially mediated through the placental blood (27). SSRIs and 'Other antidepressants' are known to induce vasoconstrictions through the modulation of serotonin (28). Stress, anxiety has also been shown to induce the same effect. In theory, both antidepressants and psychiatric conditions can cause blood vessel vasoconstrictions, thereby reducing the blood flow to the fetus, providing a possible mechanism for infants born SGA. However, more research is needed to determine the exact independent contributory role of antidepressants and psychiatric conditions in their relation to infants born SGA.

Strengths and limitations

A major strength of this study was the large study population and the accuracy of the information on medications dispensed throughout pregnancy. The administrative databases used give full details on the names, dosages, quantities, and treatment duration of medications dispensed. Because these databases provide information on medications dispensed, they do not reflect actual intake of these agents. However, our study has the advantage over field studies which usually rely on self-reported drug histories, and therefore, prone to recall bias. Moreover, De Jong van den Berg et al. (29) found that the majority of filled prescriptions by pregnant women are taken.

Another strength of this study was that we were able to control for a variety of socio-demographic, pharmaceutical and healthcare-related variables that are available in administrative databases. Many of these variables were found to be potential risk factors for SGA before and during pregnancy. We supplemented the data obtained from the administrative databases with a self-administered questionnaire that was mailed out to the cohort. This allowed us to get additional confounder information related to antidepressant use and the study outcome (SGA). Since responders to the self-administered questionnaire were found to be similar to non-responders, and that data based on the self-questionnaire were indirectly validated by confirming, for example, previous established association between SGA and tobacco or BMI, together with the data found in administrative databases, it allowed us to control for a variety of variables that are seldom collected in field studies.

With regards to birth weight and gestational age, we believe that these variables were accurate in our study. Both variables were found in two independent databases (Med-Echo and ISQ) and were compared to assess the extent to which the two sources of information agreed with each other. Moreover, to ascertain SGA, we used a population-based Canadian reference for birth weight and gestational age, giving representative estimates for the study population. Finally, the RAMQ databases provide information on welfare recipients and adherents of the RAMQ drug plan only, and not on individuals who are covered by private insurance for their medications. As

such, socioeconomic status may act as an effect modifier. That is, women covered by the RAMQ drug plan may be more prone to psychiatric illnesses than those covered by private insurance programs (30). However, it is important to point out that despite the fact that our cohort was composed of welfare recipients and adherents of the RAMQ drug plan, results of the present study are probably generalizable to patients from other socioeconomic backgrounds since the antidepressant – SGA association is likely to have more biological than socioeconomic grounds.

Future research

When taken during the second trimester of pregnancy, 'Other antidepressants' were the only agents potentially associated with infants born SGA. Nevertheless, it is possible that the underlying disease itself may play a role in this association. In addition, further investigations are needed to determine whether exposure to SSRIs during the second trimester is also associated with infants born SGA. As such, results need to be interpreted with caution.

References

1. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL: Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159:2055-61
2. Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L: Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:812-5
3. Kallen B: Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:312-6
4. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335:1010-5
5. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Breart G: A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108:E35

6. Malloy MH: Size for gestational age at birth: Impact on risk for sudden infant death and other causes of death, United States 2002. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007
7. Strauss RS: Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. JAMA 2000; 283:625-32
8. Kistner A, Jacobson SH, Celsi G, Vanpee M, Brismar K: IGFBP-1 levels in adult women born small for gestational age suggest insulin resistance in spite of normal BMI. J Intern Med 2004; 255:82-8
9. Zeskind PS, Stephens LE: Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. Pediatrics 2004; 113:368-75
10. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C: Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:898-906

11. World Health Organization (WHO): *International Classification of Diseases, Ninth revision*. Geneva, 1997
12. Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ): *Annual Statistics*. Quebec, Government of Quebec, 1997
13. Martel MJ, Rey E, Beaudesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, Blais L: Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330:230
14. Ramos E, Oraichi D, Rey E, Blais L, Berard A: Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG* 2007; 114:1055-64
15. Ofori B, Rey E, Berard A: Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:496-509
16. Berard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-Andre M, Oraichi D: First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80:18-27

17. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A: Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007; 62:320-8
18. Roy E, Haley N, Leclerc P, Sochanski B, Boudreau JF, Boivin JF: Mortality in a cohort of street youth in Montreal. *JAMA* 2004; 292:569-74
19. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J: The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:999-1009
20. Blais L, Lemiere C, Menzies D, Berbiche D: Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15:245-52
21. Levy AR, Mayo NE, Grimard G: Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol* 1995; 142:428-36

22. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M: SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005; 10:732-47
23. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Nederehe G, Fava M: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354:1231-42
24. Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Becroft DM, Pattison NS, Glavish N, Pryor JE, Wild CJ, Rees K, Mitchell EA: Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:369-75
25. Ahluwalia IB, Merritt R, Beck LF, Rogers M: Multiple lifestyle and psychosocial risks and delivery of small for gestational age infants. *Obstet Gynecol* 2001; 97:649-56
26. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL: Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1093-9

27. Burton GJ, Jauniaux E: Maternal vascularisation of the human placenta: does the embryo develop in a hypoxic environment? *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29:503-8
28. Morrison JL, Chien C, Riggs KW, Gruber N, Rurak D: Effect of maternal fluoxetine administration on uterine blood flow, fetal blood gas status, and growth. *Pediatr Res* 2002; 51:433-42
29. 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; 60:33-6
30. Murphy JM, Olivier DC, Monson RR, Sobol AM, Federman EB, Leighton AH: Depression and anxiety in relation to social status. A prospective epidemiologic study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:223-9

Table 1. Characteristics of women with psychiatric disorders in the 'Medications and Pregnancy registry' and in the responders to the questionnaire

Variables	From the 'Medications and Pregnancy' registry: N = 2706		From the questionnaire: N = 938	
	Cases (n = 404)	Controls (n = 2302)	Cases (n = 128)	Controls (n = 810)
<i>Measured on the first day of gestation:</i>				
Socio-demographic related				
Maternal age (years), mean (SD)	28.1 (6.1)	27.8 (5.8)	29.2 (5.9)	27.8 (5.8)
Urban dweller, n (%)	310 (76.7)	1783 (77.5)	98 (76.6)	584 (72.1)
Welfare recipient, n (%)	229 (56.7)	1100 (47.8)	52 (40.6)	320 (39.5)
Living alone, n (%)	126 (31.2)	625 (27.2)	26 (20.3)	200 (24.7)
Education level (> 12 years), n (%)	112 (27.7)	800 (34.8)	49 (38.3)	338 (41.7)
<i>Measured in year before pregnancy:</i>				
Psychiatric disorders related				
Days of exposure to antidepressants (> 120), n (%)	179 (44.3)	1063 (46.2)	60 (46.9)	409 (50.5)
Number of different psychiatric disorder diagnoses, n (%)				
≤2	232 (57.4)	1389 (60.3)	73 (57.0)	409 (50.5)
3 – 5	134 (33.2)	711 (30.9)	31 (24.2)	208 (25.7)
> 5	38 (9.4)	202 (8.8)	24 (18.8)	193 (23.8)
≥1 visit to the psychiatrist, n (%)	111 (27.5)	621 (27.0)	33 (25.8)	202 (24.9)

Table 1. Characteristics of women with psychiatric disorders in the 'Medications and Pregnancy' registry and in the responders to the questionnaire (cont)

Variables	From the 'Medications and Pregnancy' registry: N = 2706		From the questionnaire: N = 938	
	Cases (n = 404)	Controls (n = 2302)	Cases (n = 128)	Controls (n = 810)
Co-morbidities related				
Number of different medications other than antidepressants, n (%)				
≤3	152 (37.6)	1017 (44.2)	49 (38.3)	370 (45.7)
4 - 6	136 (33.7)	736 (32.0)	45 (35.2)	272 (33.6)
> 6	116 (28.7)	549 (23.9)	34 (26.6)	168 (20.7)
≥1 Emergency department/hospitalisation visit, n (%)	99 (24.5)	484 (21.0)	31 (24.2)	151 (18.6)
Measured during pregnancy:				
Psychiatric disorders related				
At least one depression diagnoses, n (%)	185 (45.8)	829 (36.0)	64 (50.0)	280 (34.6)
At least one visit to the psychiatrist, n (%)	61 (15.1)	336 (14.6)	20 (15.6)	108 (13.3)
At least one anxiolytic/sedative prescription, n (%)	100 (24.8)	400 (17.4)	21 (16.4)	134 (16.5)
At least one anticonvulsive prescription, n (%)	71 (17.6)	283 (12.3)	20 (15.6)	85 (10.5)
Chronic diseases				
Diabetes, n (%)	33 (8.2)	180 (7.8)	8 (6.3)	60 (7.4)
Hypertension, n (%)	57 (14.1)	196 (8.5)	20 (15.6)	77 (9.5)
Asthma, n (%)	98 (24.3)	476 (20.7)	37 (28.9)	163 (20.1)

Abbreviations: SD, standard deviation.

Note: Percentages may not add up to 100% due to rounding.

N/A: Not applicable.

Table 2. Risk of small for gestational age associated to trimester and class of antidepressant used				
Variables	Cases (n = 404)	Control (n = 2302)	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)*
Antidepressant used during the 1st trimester, n (%)				
None	203 (50.3)	1247 (54.2)	REFERENCE	REFERENCE
SSRIs	128 (31.7)	723 (31.4)	1.07 (0.88 – 1.32)	0.96 (0.74 – 1.25)
Tricyclics	13 (3.2)	72 (3.1)	1.09 (0.65 – 1.83)	0.84 (0.44 – 1.58)
Other antidepressants	41 (10.2)	170 (7.4)	1.39 (1.03 – 1.88)	1.17 (0.83 – 1.66)
Co-exposure	19 (4.7)	90 (3.9)	1.25 (0.81 – 1.91)	0.83 (0.51 – 1.35)
Antidepressant used during the 2nd trimester, n (%)				
None	300 (74.3)	1816 (78.9)	REFERENCE	REFERENCE
SSRIs	73 (18.1)	385 (16.7)	1.12 (0.89 – 1.42)	1.40 (0.96 – 2.02)
Tricyclics	6 (1.5)	23 (1.0)	1.46 (0.71 – 3.00)	0.69 (0.18 – 2.60)
Other antidepressants	17 (4.2)	53 (2.3)	1.71 (1.12 – 2.62)	2.25 (1.30 – 3.92)
Co-exposure	8 (2.0)	25 (1.1)	1.71 (0.93 – 3.15)	3.48 (1.56 – 7.75)
Antidepressant used during the 3rd trimester, n (%)				
None	318 (78.7)	1838 (79.8)	REFERENCE	REFERENCE
SSRIs	64 (15.8)	370 (16.1)	1.00 (0.78 – 1.28)	0.70 (0.48 – 1.01)
Tricyclics	6 (1.5)	18 (0.8)	1.70 (0.84 – 3.41)	2.12 (0.58 – 7.72)
Other antidepressants	11 (2.7)	51 (2.2)	1.20 (0.70 – 2.08)	0.47 (0.24 – 0.90)
Co-exposure	5 (1.2)	25 (1.1)	1.13 (0.50 – 2.53)	0.33 (0.12 – 0.89)
*Adjusted for maternal age, socioeconomic status, measures related to psychiatric disorders and measures of co-morbidities not related to psychiatric disorders before and during pregnancy, and chronic diseases (hypertension, diabetes, asthma).				

Table 3. Risk of small for gestational age associated to the class of antidepressant used during the second trimester (n = 938)

Variables	Cases (n = 128)	Controls (n = 810)	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)*
Antidepressants used during the 1 st trimester (y/n)	74 (57.8)	378 (46.7)	1.47 (1.06 – 2.04)	1.18 (0.79 – 1.77)
Antidepressants used during the 2 nd trimester, n (%)				
None	91 (71.1)	647 (79.9)	REFERENCE	REFERENCE
SSRIs	24 (18.8)	131 (16.2)	1.26 (0.83 – 1.90)	1.40 (0.73 – 2.67)
Tricyclics	1 (0.8)	9 (1.1)	0.81 (0.13 – 5.26)	0.99 (0.13 – 7.37)
Other antidepressants	7 (5.6)	16 (2.0)	2.47 (1.49 – 4.71)	2.41 (1.07 – 5.43)
Co-exposure	5 (3.9)	7 (0.9)	3.38 (1.68 – 6.78)	3.28 (1.28 – 8.45)
Antidepressants used during the 3 rd trimester (y/n)	31 (24.2)	151 (18.6)	1.33 (0.92 – 1.92)	0.71 (0.37 – 1.38)
Socio-demographic related				
Race, n (%) [‡]				
White,	107 (83.6)	709 (87.5)	REFERENCE	REFERENCE
Black,	7 (5.5)	9 (1.1)	3.34 (1.86 -5.98)	2.14 (1.28 – 3.56)
Others,	14 (10.9)	92 (11.4)	1.01 (0.60 – 1.69)	0.91 (0.55 – 1.50)
BMI (kg/m ²) [†] , mean (SD)	22.0 (4.4)	23.3 (5.4)	0.95 (0.92 – 0.99)	0.93 (0.90 – 0.97)
Weight gain during pregnancy (kg)**, mean (SD)	14.6 (7.6)	16.8 (8.3)	0.97 (0.95 – 0.99)	0.96 (0.94 – 0.98)
Psychiatric related				
≥1 mental disorder diagnosis during pregnancy (y/n)	64 (50.0)	280 (34.6)	1.73 (1.25 – 2.38)	1.66 (1.14 – 2.42)
Lifestyle related				
Tobacco, n (%) [†]				
Non-smokers	58 (45.3)	463 (57.2)	REFERENCE	REFERENCE
Quitted smoking	12 (9.4)	75 (9.3)	1.24 (0.69 – 2.21)	1.24 (0.69 – 2.22)
Continued smoking	58 (45.3)	272 (33.6)	1.58 (1.13 – 2.21)	1.45 (1.01 – 2.10)
Alcohol (y/n) [†]	31 (24.2)	152 (18.8)	1.32 (0.91 – 1.91)	1.12 (0.78 – 1.61)
Chronic disease				
Hypertension (y/n)	20 (15.6)	77 (9.5)	1.61 (1.05 – 2.46)	2.19 (1.19 – 3.45)

*Adjusted also for maternal age, socioeconomic status, measures related to psychiatric disorders and measures of co-morbidities not related to psychiatric disorders before and during pregnancy, and chronic diseases (diabetes, asthma)

[†]Hot deck method was used to impute missing values (Percentage of missing values for BMI: 11.3%, weight gain during pregnancy: 10.8%, tobacco: 6.5%, alcohol: 6.1%)

[‡]In-house imputation program was used to impute missing values (Percentage of missing values for race: 5.8%)

Table 4. Population characteristics according to antidepressant class used

Characteristics	Antidepressant class	
	SSRIs (n = 155)	'Other antidepressants' (n = 23)
<i>Measured in the year before pregnancy:</i>		
Psychiatric related		
Days of antidepressant utilization (> 120), n (%)	132 (85.2)	19 (82.6)
Number of different mental disorder diagnoses, n (%)		
≤2	84 (54.2)	10 (43.5)
3 - 5	60 (38.7)	9 (39.1)
> 5	11 (7.1)	4 (17.4)
≥1 visit to the psychiatrist, n (%)	54 (34.8)	9 (39.1)
<i>Measured during pregnancy:</i>		
Psychiatric related		
≥1 Mental disorder diagnosis, n (%)	94 (60.7)	17 (73.9)
≥1 Visit to the psychiatrist, n (%)	36 (23.2)	8 (34.8)
≥1 Anxiolytic/sedative prescription, n (%)	37 (23.9)	4 (17.4)
≥1 Anticonvulsive prescription, n (%)	38 (24.5)	6 (26.1)
Lifestyle related		
Tobacco, n (%)	65 (41.9)	14 (60.9)
Alcohol, n (%)	26 (16.8)	6 (26.1)
Illicit drugs, n (%)	12 (7.7)	2 (8.7)
Caffeine intake, n (%)	106 (68.4)	22 (95.7)

Table 5. Risk of small for gestational age stratified on dose of venlafaxine received during the second trimester

Variables	Cases	Controls	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)*
Exposure	(n = 126)	(n = 806)		
Antidepressant used during the 2 nd trimester (Pooled model)				
	n, %	n, %		
None	91 (72.2)	647 (80.3)	REFERENCE	REFERENCE
SSRIs	24 (19.1)	131 (16.3)	1.26 (0.83 – 1.90)	1.41 (0.74 – 2.69)
Tricyclics	1 (0.8)	9 (1.1)	0.81 (0.13 – 5.26)	1.00 (0.13 – 7.51)
Venlafaxine	5 (3.2)	12 (1.5)	2.39 (1.11 – 5.11)	2.55 (1.04 – 6.27)
Co-exposure	5 (4.0)	7 (0.9)	3.38 (1.68 – 6.78)	3.28 (1.27 – 8.48)
Exposure	(n = 125)	(n = 802)		
Antidepressant used during the 2 nd trimester (≤150 mg/day)				
	n, %	n, %		
None	91 (72.8)	647 (80.7)	REFERENCE	REFERENCE
SSRIs	24 (19.2)	131 (16.3)	1.26 (0.83 – 1.90)	1.35 (0.69 – 2.65)
Tricyclics	1 (0.8)	9 (1.1)	0.81 (0.12 – 5.26)	0.95 (0.12 – 7.27)
Venlafaxine	4 (3.2)	8 (1.0)	2.70 (1.19 – 6.16)	2.98 (1.60 – 7.70)
Co-exposure	5 (4.0)	7 (0.9)	3.38 (1.68 – 6.78)	3.12 (1.16 – 8.39)
Exposure	(n = 122)	(n = 798)		
Antidepressant used during the 2 nd trimester (> 150 mg/day)				
	n, %	n, %		
None	91 (74.6)	647 (81.1)	REFERENCE	REFERENCE
SSRIs	24 (19.7)	131 (16.4)	1.26 (0.83 – 1.90)	1.40 (0.72 – 2.70)
Tricyclics	1 (0.8)	9 (1.1)	0.81 (0.12 – 5.26)	0.95 (0.12 – 7.40)
Venlafaxine	1 (0.8)	4 (0.5)	1.62 (0.28 – 9.46)	1.40 (0.18 – 10.61)
Co-exposure	5 (4.1)	7 (0.9)	3.38 (1.68 – 6.78)	3.22 (1.23 – 8.41)

*Adjusted for all covariates previously considered in the model

ARTICLE 4 :

***Antidepressant Therapy during Pregnancy: an Insight on its Potential
Healthcare Costs***

Publié dans le ***Canadian Journal of Clinical Pharmacology***. 2008
Fall;15(3):e398-410. Epub 2008 Oct 24.

Antidepressant Therapy during Pregnancy: an Insight on its Potential Healthcare Costs

Élodie Ramos^{1,2}, Benjamin Ofori^{1,2}, Driss Oraichi², Anick Bérard^{1,2}

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

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

Corresponding author & reprint requests:

Dr Anick Bérard
CHU Sainte-Justine
Research Center
3175, chemin de la Côte-Ste-Catherine
Montréal, Québec H3T 1C5

Running title: Psychiatric healthcare costs during pregnancy

Word Count: 2994

ABSTRACT

Background: Information on healthcare costs associated with poorly treated psychiatric disorders during and after pregnancy is limited.

Objective: To compare the direct healthcare costs, during and after pregnancy, between women who continue their antidepressant therapy during the whole gestational period and those who discontinue their treatment during the first trimester.

Methods: Data from a 'Medications and Pregnancy' registry were used.

Eligible women were 1) aged 15 – 45, 2) insured by the Quebec drug plan for ≥ 2 months prior to, during pregnancy, and ≥ 3 months after pregnancy, 3) had ≥ 1 diagnoses of psychiatric disorders before pregnancy, 4) used antidepressants for ≥ 30 days in the year before pregnancy, and 5) had delivered. Women who continued their antidepressant therapy throughout pregnancy (Group 1) were compared to those who discontinued during the first trimester (Group 2). Healthcare costs, expressed as mean total costs and cost ratios were determined during and after pregnancy.

Results: In total, 2822 women met inclusion criteria. Of these, 501 (17.8%) were in Group 1, and 676 (23.4%) in Group 2. The median number of days of antidepressant use before pregnancy was higher in Group 1 (260 days vs. 144 days, $p < .01$); the proportion of women visiting a psychiatrist was also higher in Group 1 (33.7% vs. 26.8%, $p < .01$). The mean total cost during pregnancy in Groups 1 and 2 were \$2981.5 vs. \$1842.9 ($p < .01$), and after

pregnancy \$1761.2 vs. \$1024.9 ($p < .01$). When prescription costs were excluded, these differences in costs were no longer significant.

Conclusions: Women who use antidepressants during pregnancy are likely to have disorders of greater severity compared to those who discontinue during the first trimester. They incur significantly greater healthcare costs. However, this increased cost is attributable to higher prescription costs.

Key words: *Pregnancy; antidepressants; costs; psychiatric disorders*

Psychiatric disorders, such as depression, are common during the gestational period, affecting approximately 14% of women.¹ Pharmacotherapy, such as antidepressants, has been shown to be effective to treat psychiatric disorders, and their discontinuation around the time of conception is associated with depression relapses² which could be detrimental to both the mother and fetus.^{3, 4} Furthermore, reinitiating an antidepressant therapy may take several weeks before the psychiatric condition is deemed to be under control.⁵ Therefore discontinuing an antidepressant therapy during gestation can potentially increase healthcare costs for services such as cost of hospital stays, emergency department visits, community physician services, and prescriptions of other concurrent medications. In addition, it has been shown that untreated depression during the antenatal period can result in depression in the post-natal period,⁶ resulting in significant healthcare costs. Thus, women with moderate to severe psychiatric conditions may need to be treated adequately with antidepressants during the gestational period in order to maintain or improve their mental health, and consequently decrease cost of healthcare services associated with inadequate treatment of their condition.

Thus, the objective of the present study was to compare the direct healthcare costs, during and after pregnancy, between women who continue their antidepressant therapy during the whole gestational period and those who discontinue their treatment during the first trimester. A secondary objective was to identify determinants of costs during and after pregnancy.

Our hypotheses were that women diagnosed with psychiatric disorders before pregnancy and who continue their antidepressant therapy during gestation would 1) be more likely to visit psychiatrists before pregnancy, probably indicating a more severe psychiatric disorder, 2) have increased prescription-related costs, but 3) have similar healthcare costs (excluding antidepressant prescriptions) than women who discontinued antidepressant therapy during the whole pregnancy suggesting the importance to be treated during gestation.

METHODS

Data sources

We used three administrative databases of the province of Quebec (Canada): the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), Med-Echo, and the Fichier des événements démographiques du Québec (birth and death registries) managed by the Institut de la Statistique du Québec (ISQ).

The RAMQ database contains information on medical services (diagnoses and procedures) received by all Quebec residents. All diagnoses are classified according to the *International Classification of Diseases, Ninth revision (ICD-9)*.⁷ Although the RAMQ covers all Quebec residents for the cost of physician visits, hospitalisations and procedures, it covers only a portion of residents for the cost of medications. The RAMQ drug plan covers individuals 65 years or older, recipients of social assistance (welfare recipients), and workers and their families (adherents) who do not have access to a private drug insurance program, accounting for approximately 43% of the overall Quebec population.⁸ It is also estimated that 30% of women between 15 and 45 years of age in Quebec are covered by the RAMQ drug plan for their medications (RAMQ data); the remainder are covered by private insurance plans. The Med-Echo database is a provincial database which records acute care hospitalisation data for all Quebec residents, including data on deliveries. The Fichier des événements

démographiques du Québec (ISQ) provides demographic information on the mother, father and baby.

The linkage between the RAMQ, Med-Echo, and ISQ was done using an encrypted 'Numéro d'Assurance Maladie' (NAM), which is a unique identifier for all Quebec residents (between RAMQ and Med-Echo), and using mothers' and babies' dates of birth, first names and family names (between RAMQ and ISQ).

This linkage allowed the construction of the 'Medications and Pregnancy' registry that contains data on all pregnancies that occurred in Quebec between January 1, 1998 and December 31, 2002.

Data recorded in the medication database of the RAMQ have been suitably evaluated and found to be comprehensive and valid.⁹ The same was found for certain medical diagnoses recorded in the Med-Echo database.¹⁰ The 'Medications and Pregnancy' registry has been used extensively for the study of risks and benefits of medications use during pregnancy.¹¹⁻¹⁵

This study was approved by the CHU Sainte-Justine Ethics Committee. The linkage between administrative databases was approved by the Commission d'Accès à l'Information (CAI) of Quebec.

Study population

Women eligible for the present study were selected from the 'Medications and Pregnancy' registry, according to the following criteria: 1) 15 – 45 years of age

on the first day of gestation 2) insured by the Quebec drug plan for ≥ 2 months prior to, during pregnancy, and ≥ 3 months after pregnancy, 3) received at least one diagnosis for a psychiatric disorder (ICD- 9 codes: 290 – 319) before pregnancy, 4) used antidepressants for at least 30 days in the year before pregnancy, and 5) had a pregnancy ending with a delivery. Women with diagnoses of psychotic/non-psychotic conditions, or mental retardation that were not indications for the use of antidepressants were excluded (ICD-9 codes: 290 – 295, 297 – 299, 302, 303, 305 – 308, 312, 314 – 319). Finally, in the event of multiple pregnancies for a given woman during the study period (between 1998 and 2002), only the first pregnancy meeting eligibility criteria was considered for analysis.

Study groups

Two study groups were identified within the cohort described above. The first group consisted of continued antidepressant users throughout pregnancy and was defined as women who filled at least one prescription for antidepressants during each trimester of pregnancy or had a treatment course covering each trimester (Group 1). To insure that only women with moderate to severe psychiatric conditions were considered, the second group (the discontinued users) was defined as women who were exposed to antidepressant therapy during the first trimester, but who did not fill any other prescriptions for these agents during the remainder of their pregnancy (Group 2). Women who did not meet these criteria for psychiatric severity were excluded from the

analyses. For example, women who discontinued their antidepressant therapy during the first trimester but who refilled a prescription during the third trimester were not considered in the analyses; women who discontinued their therapy in the second or the third trimester were also excluded from analyses.

Components of costs

Costs related to healthcare services were assessed from the perspective of the provincial health insurance system (RAMQ/Government of Quebec). Five cost components were considered for each woman in each study group: direct inpatient hospital costs, emergency department (ED) visit costs, community physician (excluding psychiatrist visit) visit costs, psychiatrist visit costs, and pharmacy costs.

Recorded healthcare use and costs

Data on the quantity of resources used (days spent in hospital, number of ED visits, number of procedures performed by physicians, and number of medications dispensed) were obtained from the RAMQ or Med-Echo databases. The costs of medical procedures incurred during outpatient visits were determined from the amount charged by the physician (as recorded in RAMQ database). Prescription costs are recorded in the RAMQ, and include the cost of the medication plus the cost of the professional fees, minus the co-payment from the patient (as recorded by RAMQ).

Estimated hospitalisation costs

Unlike the RAMQ databases, the Med-Echo databases do not provide any data on costs. We therefore obtained the average per diem costs, for any given hospital departments, from five major hospitals from the province of Quebec.¹⁶ Thus, the average per Diem costs for the following hospital departments were: obstetrics (obstetric ante-partum (\$889) and obstetric post-partum (\$195)), psychiatry (\$121), intensive care (\$716), general medicine (\$206), anaesthesia/reanimation (\$787), and ED (\$121).

Hospitalisation costs for the delivery procedure were not considered since all women in both groups had this procedure, and furthermore this procedure was independent of the patients' co-morbidities.

The RAMQ does not provide data on medications taken during hospitalisations. We therefore added \$56 to each admission, which corresponds to the average cost of prescriptions during hospitalisations.¹⁶

Costs derived from the RAMQ databases applied to the year the resource utilisation took place. For hospitalisation costs, we used an average cost over the years of the study (1998 – 2002). All costs are expressed in Canadian dollars.

Determinants of cost

We investigated whether socio-demographic and psychiatric-related characteristics were determinants of higher cost during and after pregnancy.

The characteristics examined were maternal age, having a diagnosis of

psychiatric disorders, being recipient of social assistance (welfare recipient), marital status, level of education, and place of residence (urban versus rural dwelling).

Statistical analysis

Descriptive statistics were reported for socio-demographic and psychiatric-related variables of women in the year before pregnancy and on the first day of gestation. Student t-tests and the Chi-squared tests were used to examine differences between continuous and categorical data, respectively. For data not normally distributed, the Wilcoxon non-parametric test was used. The mean total healthcare costs, and individual component costs, were determined for both study groups. In order to investigate the relative costs of the two groups for healthcare utilisation as an indicator of morbidity, total costs were also analyzed without the medication cost component. The bootstrap method with 1000 replications was performed to estimate 95% confidence intervals (CI) for the mean total and component healthcare costs.¹⁷

Total healthcare costs were also expressed as a ratio together with corresponding 95% CI by constructing generalized linear models. The models employed a gamma distribution and a log link function.¹⁸ The option 'offset' was used to adjust for the follow-up time during and after pregnancy.¹⁹

Generalized linear models were also constructed in order to identify the socio-demographic determinants of healthcare costs.

All analyses were two-tailed and $p < .05$ was considered significant. SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) was used to perform analyses.

RESULTS

A total of 152,107 pregnant women were identified between January 1, 1998 and December 31, 2002. Of these, 2822 met eligibility criteria for the study. There were 501 (17.8%) women in Group 1 and 676 (23.4%) in Group 2.

Table 1 displays socio-demographic and psychiatric-related characteristics of the study groups during the year before pregnancy, and on the first day of gestation. Women in Group 1 were greater users of healthcare services than women in Group 2. Furthermore, Group 1 also had a greater number of days of antidepressant use in the year before pregnancy, and a higher proportion of visits to a psychiatrist, suggesting that they had more severe psychiatric disorders.

During pregnancy, the median follow-up among women in both Groups 1 and 2 was 39.0 weeks. After pregnancy, the median follow-up of women in Group 1 was 1048.5 days compared to 964.0 days for women in Group 2 ($p > .05$).

Table 2 displays the five most frequently diagnosed psychiatric disorders during and after pregnancy in each study groups. The percentage of different psychiatric disorder diagnoses is similar in both study groups.

Mean costs and CI associated with each type of healthcare services are given in Table 3. Data are also stratified according to study groups and study periods (figure 1 and figure 2). With the exception of prescription medications during and after pregnancy, the two study groups had similar utilisation profiles and average costs for all other healthcare services. By considering all healthcare costs (including prescription medication costs), for both study period (during and after pregnancy), the mean total healthcare cost for women in Group 1 was 1.6 (95% CI: 1.4 – 1.8) times greater than that for women in Group 2. Once prescription medication costs were excluded, the mean total cost for women in Group 1 during pregnancy was 1.4 (95% CI: 1.0 – 1.6) times greater than that for women in Group 2. After pregnancy, mean total costs were 1.1 (95% CI: 1.0 – 1.3) times greater in Group 1 compared to Group 2.

Table 4 displays the most commonly prescribed medication classes during and after pregnancy. Antidepressants were the most frequently prescribed medications during and after pregnancy in Group 1. Multivariate generalized linear models showed that women in Group 1 had significantly greater healthcare costs (including prescription medication costs), both during and after pregnancy, than women in Group 2, after adjusting for socio-demographic and clinical differences (Table 5). Independent determinants of cost during pregnancy were being on welfare, living in an urban area, and having a diagnosis of psychiatric disorders. After pregnancy, independent

determinants of cost were being a welfare recipient, having a higher education, and having a diagnosis of psychiatric disorders (Table 5).

DISCUSSION

In this population-based study, we compared healthcare costs between women treated with antidepressants during the whole gestation (Group 1) and women who discontinued their antidepressant treatment during the first trimester of pregnancy (Group 2). The mean total healthcare cost for women in Group 1 was 1.6 times greater than for women in Group 2. Once costs associated with prescription medications were excluded, the cost ratios between both groups during and after pregnancy were not statistically different. Moreover, we identified several socio-demographic and psychiatric-related determinants of higher cost, including being on welfare, living in urban area, having a higher education level, and having a diagnosis of psychiatric disorders. This study also provides some insight on the impact of moderate to severe psychiatric conditions on the use of the healthcare system. It also adds to the limited literature on the healthcare costs associated with the treatment of psychiatric disorders during and after pregnancy.

After excluding the costs associated with prescription medications, there were no differences in healthcare costs, during and after pregnancy, between women in Groups 1 and 2. Assuming that women who need to continue antidepressant treatment during pregnancy are more likely to have a severe condition, this suggests that treatment with medications maintains their health status at a level similar to that of women with less severe or moderate

psychiatric conditions. This emphasizes the need to adequately treat women with psychiatric disorders during pregnancy.

A major strength of this study was the large study population and the ability of the linked databases to provide accurate information on healthcare utilisation. Indeed, the administrative databases used provide accurate information on the names, dosages, quantities, and treatment duration of medications dispensed. They also provide accurate information on hospitalisations, ED visits, community physician visits, and psychiatrist visits. In addition, we also had access to socio-demographic information that enabled us to create prediction models. Several variables were found to be determinants of higher healthcare costs during and after pregnancy. The cost determinants during pregnancy (being a welfare recipient, living in urban area) may be related to a greater reliance for support from the healthcare system by welfare recipients and accessibility to these services. The cost determinants after pregnancy (being a welfare recipient and having a higher education) may be related, as previously mentioned, to the greater need for support among welfare recipients, and an increased awareness of the need for medical interventions to avoid adverse outcomes in the post-partum period among those who are more educated.

This study was performed using the perspective of the payer, the provincial government. As such, the population investigated was adapted for this

perspective, since it included subjects who were recipients of social assistance (welfare recipients), and workers (adherents) who did not have access to private drug insurance program (all other healthcare services are free for all Quebec residents). Therefore, both groups were covered for their healthcare services and medications by the Quebec government. However, Bérard and al.²⁰ have showed that socio-economic status may act as an effect modifier. That is, these women may be more likely to use healthcare services and antidepressants than those covered by private medication insurance plans.

Despite these strengths, this study does have a few limitations. Adopting a broader, societal perspective would have allowed us to measure the direct non-medical costs (e.g. child care costs), indirect costs (e.g. lost productivity), and intangible costs (e.g. pain and suffering) attributable to psychiatric conditions. There were also limitations related to our costing procedures. Specialty per diem costs were used as they most accurately represented the average cost of hospitalisation in specific departments. While this is superior to using generic costs of a bed-day in hospital, a limitation of this approach is that it does not capture the cost differences that may exist between patients with specific co-morbidities. Consequently, this could result in an underestimation of the true cost of hospitalisation. Furthermore, cost data were not available for all hospitals in the province. Using cost data from only five major hospitals may have underestimated some costs (larger hospitals

would have lower operating costs due to economies of scale). Nevertheless, this approach accurately captured the relative costs between women who continued to be treated during the whole gestation and women who discontinued their pharmacotherapy during the first trimester. The presentation of cost ratios also provided more generalizable information on how one group compares to the other. Although we computed absolute point estimates of costs, the interpretation of the values and their generalizability is more limited than the information provided by cost ratios because of the specific costing strategies used in this study.^{18, 21} However, we used the bootstrap method to derive 95% confidence intervals for these costs in order to provide an idea of the possible range of total cost for a given woman. The Wilcoxon rank sum test could have been used to compare costs between the two study groups. This non-parametric test is often used where data, such as cost data have a highly skewed distribution.²² Since this test compares differences in location between two distributions (an effective test of differences of medians in two samples), and the primary comparator of interest in cost analyses is the mean, the bootstrap method was considered more appropriate.^{17, 22}

In conclusion, the prevention and treatment of mental health problems in the antenatal period and their deleterious consequences should be regarded as a public health priority. As expected, women treated with antidepressants during the gestational period had more severe psychiatric illnesses as

determined by prior duration of antidepressant use and psychiatric visits and also had higher healthcare costs as compared to women who discontinued their treatment during the first trimester. However, after exclusion of the costs related to prescription medications, the difference in the mean total healthcare costs between the two groups was no longer statistically significant. Future economic studies measuring cost-effectiveness for example, should be conducted to determine the value of antidepressant therapy during pregnancy and its impact on the overall healthcare system.

Acknowledgements:

Élodie Ramos is the recipient of a PhD bursary from the CHU Sainte-Justine. Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)/Health Research Foundation, and is on the endowment research Chair of the Famille Louis-Boivin on 'Medications, Pregnancy and Lactation' at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal. The authors report no conflicts of interest.

Funding sources:

This study was supported by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ, grant number: 6263), the Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM), and the FRSQ network for the wellbeing of children. These funding sources had no role in the design, analysis, interpretation, and drafting of the manuscript.

REFERENCES

1. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005;28:137-152.
2. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295:499-507.
3. Zuckerman B, Amaro H, Bauchner H, et al. Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1107-1111.
4. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, et al. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1093-1099.
5. Dominguez RA, Goodnick PJ. Adverse events after the abrupt discontinuation of paroxetine. *Pharmacotherapy* 1995;15:778-780.
6. Heron J, O'Connor TG, Evans J, et al. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord* 2004;80:65-73.

7. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases, Ninth revision*. Geneva; 1997.
8. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Statistiques annuelles*. Québec: RAMQ: Government of Quebec; 1997.
9. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, et al. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009.
10. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol* 1995;142:428-436.
11. Berard A, Ramos E, Rey E, et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007;80:18-27.
12. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, et al. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007;62:320-328.

13. Ramos E, Oraichi D, Rey E, et al. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG* 2007;114:1055-1064.
14. Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:496-509.
15. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230.
16. Rapport Financier et Statistique annuel. *Système Opérationnel et Financier informatisé (SOFI)*; 1997 - 2004.
17. Haukoos JS, Lewis RJ. Advanced statistics: bootstrapping confidence intervals for statistics with "difficult" distributions. *Acad Emerg Med* 2005;12:360-365.
18. Barber J, Thompson S. Multiple regression of cost data: use of generalised linear models. *J Health Serv Res Policy* 2004;9:197-204.

19. Dunn G, Mirandola M, Amaddeo F, et al. Describing, explaining or predicting mental health care costs: a guide to regression models. Methodological review. *Br J Psychiatry* 2003;183:398-404.
20. Bérard A Lacasse-Morris A. External validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Soumis au Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2008
21. Blough DK Ramsey SD. Using Generalized Linear Models to Assess Medical Care Costs. *Health Services & outcomes research methodology* 2000;1:185-202.
22. Briggs A, Gray A. The distribution of health care costs and their statistical analysis for economic evaluation. *J Health Serv Res Policy* 1998;3:233-245.

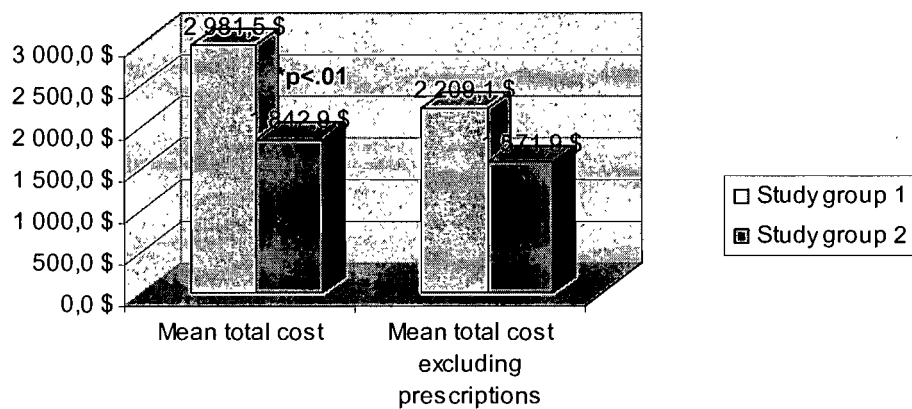
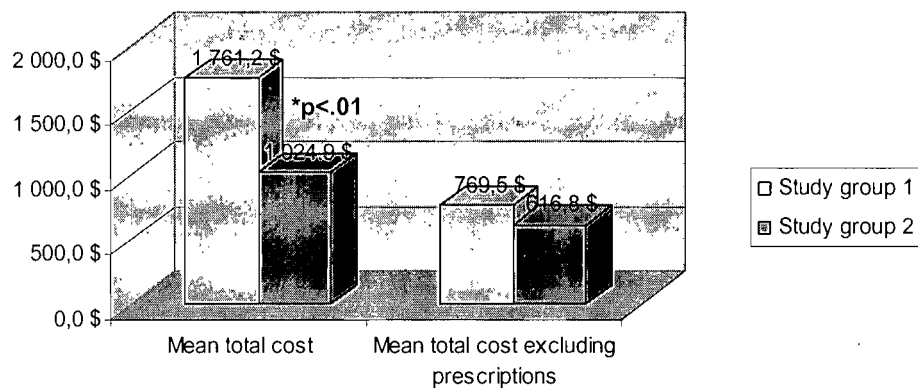
Figure 1. Healthcare costs during pregnancy**Figure 2. Healthcare costs after pregnancy**

Table 1: Characteristics of women diagnosed with psychiatric disorders before pregnancy			
Variables	Study Group 1* (n = 501)	Study Group 2* (n = 676)	P-Value
<i>Measured on the first day of gestation:</i>			
Socio-demographic related			
Maternal age, years, mean (SD) ^a	29.3 (5.6)	28.2 (5.9)	<.01
Welfare recipient, n (%) ^b	272 (54.3)	307 (45.4)	<.01
Urban resident, n (%) ^b	391 (78.0)	521 (77.1)	0.69
Living alone, n (%) ^b	170 (33.9)	183 (27.1)	<.05
Education (>12), n (%) ^b	186 (37.1)	249 (36.8)	0.92
<i>Measured in the year before pregnancy:</i>			
Psychiatric-related variables			
Days of antidepressant utilisation, median (interquartile range) ^c	260.0 (165.0 – 334.0)	144.0 (71.0 – 261.0)	<.01
Number of different psychiatric disorders, n (%) ^b			
≤1	267 (53.5)	367 (54.3)	0.08
> 1	234 (46.5)	309 (47.1)	
≥1 visit to the psychiatrist, n (%) ^b	169 (33.7)	181 (26.8)	<.01
Co-morbidities related			
Number of different medications other than antidepressants, n (%) ^b			
0 - 4	271 (54.1)	367 (54.3)	0.95
≥5	230 (45.9)	309 (45.7)	
*Study Group 1: women who continued their antidepressant therapy during the whole gestational period. *Study Group 2: Women who discontinued their antidepressant therapy during the first trimester of pregnancy. a- Student t-test; b- Chi squared test; c-Wilcoxon test.			

Table 2. Description of different psychiatric diagnosed disorders

	Study Group 1*	Study Group 2*
During pregnancy (n, %)	(n = 711)	(n = 526)
Anxiety states (ICD-9: 300.0)	146 (20.5%)	133 (25.3%)
Depressive disorders (ICD-9: 311.9)	100 (14.1%)	91 (17.3%)
Dysthymic disorders (ICD-9: 300.4)	58 (8.2%)	50 (9.5%)
Unspecified non-psychotic mental disorder (ICD-9: 300.9)	27 (3.8%)	16 (3.0%)
Unspecified personality disorder (ICD-9: 301.9)	21 (3.0%)	16 (3.0%)
After pregnancy (n, %)	(n = 715)	(n = 624)
Anxiety states (ICD-9: 300.0)	171 (23.9%)	180 (28.8%)
Depressive disorders (ICD-9: 311.9)	121 (16.9%)	119 (19.1%)
Dysthymic disorders (ICD-9: 300.4)	55 (7.7%)	45 (7.2%)
Unspecified non-psychotic mental disorder (ICD-9: 300.9)	41 (5.7%)	19 (3.0%)
Unspecified personality disorder (ICD-9: 301.9)	26 (3.6%)	22 (3.5%)
Abbreviation: ICD-9, <i>International Statistical Classification of Diseases, ninth revision.</i>		
*Study Group 1: women who continued their antidepressant therapy during the whole gestational period.		
*Study Group 2: Women who discontinued their antidepressant therapy during the first trimester of pregnancy.		

Table 3: Healthcare utilisation and costs during and after pregnancy				
Variables	During pregnancy		After pregnancy	
	Study Group 1* (n = 501)	Study Group 2* (n = 676)	Study Group 1* (n = 501)	Study Group 2* (n = 676)
Visits to community physician				
Median number, interquartile range	22 (17 – 29) ^{a,3}	22 (17 – 29)	9 (5.0 – 15.0) ^{a,3}	9 (5.0 – 16.0)
Mean cost, 95% CI	572.5 (543.5 – 605.3)	544.7 (522.5 – 573.9)	343.6 (318.0 – 373.4)	331.3 (310.9 – 358.5)
Visits to psychiatrist				
Median number, interquartile range	4 (2 – 9) ^{a,3}	4 (2 – 7)	5 (2 – 11) ^{a,3}	4 (2 – 9)
Mean cost, 95% CI	74.1 (56.3 – 99.6)	41.0 (30.0 – 59.3)	73.7 (57.7 – 95.8)	37.8 (28.7 – 50.8)
Prescriptions				
Median number, interquartile range	16.0 (10.0 – 27.0) ^{a,1}	5.0 (2.0 – 11.0)	22.0 (13.0 – 35.0) ^{a,1}	11.0 (4.0 – 20.5)
Mean cost, 95% CI	772.4 (693.2 – 855.3)	271.0 (228.9 – 322.3)	991.7 (875.6 – 1129.6)	408.1 (352.3 – 472.3)
Hospitalisations				
≥1 hospitalisation, n (%)	154 (30.7) ^{b,2}	160 (23.7)	95 (19.0) ^{b,3}	111 (16.4)
Mean cost, 95% CI	1561.6 (1148.8 – 2096.6)	985.4 (717.5 – 1336.8)	353.2 (244.7 – 477.6)	247.1 (162.7 – 353.7)
Emergency department visits				
≥1 visit, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Mean cost, 95% CI	N/A	N/A	N/A	N/A
Mean total cost, 95% CI	2981.5 (2537.6 – 3528.8)	1842.9 (1552.0 – 2180.4)	1761.2 (1564.8 – 1965.5)	1024.9 (901.9 – 1164.4)
Mean total cost excluding prescriptions, 95% CI	2209.1 (1751.0 – 2790.6)	1571.9 (1298.4 – 1887.0)	769.5 (649.9 – 904.5)	616.8 (514.1 – 732.0)

Abbreviations: SD, standard deviation; CI, confidence interval; N/A, non applicable. Costs expressed in Canadian dollars (1 CAD = 0.95 USD), rounded to nearest dollar. Total cost = medical procedures + prescriptions + hospitalisations + emergency department visits.
*Study Group 1: women who continued their antidepressant therapy during the whole gestational period; *Study Group 2: Women who discontinued their antidepressant therapy during the first trimester of pregnancy. a- Wilcoxon test; b- Chi squared test. 1- P <.0001.2- P <.01.3- P ns.

Table 4. Most frequently prescribed medications during and after pregnancy

Class of medications	During pregnancy		After pregnancy	
	Number of prescriptions in Study Group 1* (n = 2863)	Number of prescriptions in Study Group 2* (n = 3225)	Number of prescriptions in Study Group 1* (n = 3925)	Number of prescriptions in Study Group 2* (n = 4310)
Antidepressants (AHFS: 28.16.04), n (%)	627 (21.9)	728 (22.6)	623 (15.9)	378 (8.8)
Anti-emetics (AHFS: 56.22.00), n (%)	197 (6.9)	255 (7.9)	44 (1.1)	34 (0.8)
Penicillins (AHFS: 8.12.16), n (%)	163 (5.7)	220 (6.8)	175 (4.5)	238 (5.5)
Anxiolytics, sedatives and hypnotics (AHFS: 28.24.08), n (%)	146 (5.1)	177 (5.5)	173 (4.4)	188 (4.4)
Anticonvulsants (AHFS: 28.12.08), n (%)	125 (4.4)	91 (2.8)	116 (3.0)	91 (2.1)
Sympathomimetic (adrenergic) (AHFS: 12.12.00), n (%)	117 (4.1)	141 (4.4)	129 (3.3)	151 (3.5)
Anti-inflammatory agents (AHFS: 84.06.00), n (%)	115 (4.0)	95 (3.0)	153 (3.9)	187 (4.3)
Corticosteroids (AHFS: 68.04.00), n (%)	114 (4.0)	121 (3.8)	109 (3.0)	112 (2.6)
Antifungals (AHFS: 84.04.08), n (%)	80 (2.8)	134 (4.2)	113 (2.9)	157 (3.6)
Macrolids (AHFS: 8.12.12), n (%)	73 (2.6)	77 (2.4)	109 (2.8)	123 (2.9)
Miscellaneous analgesics (AHFS: 28.08.92), n (%)	73 (2.6)	87 (2.7)	161 (4.1)	221 (5.5)
Diabetes mellitus (AHFS: 36.26.00), n (%)	62 (2.2)	57 (1.8)	40 (1.0)	22 (0.5)
Iron preparation (AHFS: 20.04.04), n (%)	50 (1.8)	53 (1.6)	99 (2.5)	91 (2.1)
Anti-inflammatory (intranasal corticosteroids) (AHFS: 52.08.00), n (%)	49 (1.7)	50 (1.55)	51 (1.3)	73 (1.7)
Insulin (AHFS: 68.20.08), n (%)	49 (1.7)	43 (1.3)	36 (0.9)	28 (0.7)
Non-steroidal anti-inflammatory (AHFS: 28.08.04), n (%)	47 (1.6)	68 (2.1)	225 (5.7)	331 (7.7)

Abbreviation: AHFS, *American Hospital Formulary Service*

*Study Group 1: women who continued their antidepressant therapy during the whole gestational period.

*Study Group 2: Women who discontinued their antidepressant therapy during the first trimester of pregnancy.

Table 5. Determinants of cost during and after pregnancy		
Variables	Crude cost ratio (95% CI) (n = 501)	Adjusted cost ratio* (95% CI) (n = 676)
<i>During pregnancy:</i>		
Exposure to antidepressants (continuing versus discontinuing)	1.63 (1.45 – 1.85)	1.40 (1.23 – 1.58)
Diagnoses of psychiatric disorders (≥)	1.49 (1.35 – 1.69)	1.36 (1.21 – 1.53)
Maternal age (>28)	1.13 (1.00 – 1.28)	1.01 (0.90 – 1.14)
Welfare recipient	1.90 (1.69 – 2.14)	1.74 (1.53 – 1.98)
Urban area	1.20 (1.04 – 1.39)	1.17 (1.02 – 1.35)
Living alone	1.39 (1.22 – 1.59)	1.09 (0.95 – 1.25)
Education (>12)	0.83 (0.73 – 0.94)	0.92 (0.81 – 1.05)
<i>After pregnancy:</i>		
Exposure to antidepressants (continuing versus discontinuing)	1.56 (1.38 – 1.77)	1.47 (1.30 – 1.66)
Diagnoses of psychiatric disorders (≥)	2.07 (1.84 – 2.34)	1.90 (1.69 – 2.14)
Maternal age (>28)	1.00 (0.88 – 1.14)	0.93 (0.82 – 1.04)
Welfare recipient	1.66 (1.47 – 1.88)	1.60 (1.41 – 1.82)
Urban area	1.26 (1.09 – 1.47)	1.09 (0.95 – 1.26)
Living alone	1.30 (1.13 – 1.48)	1.07 (0.94 – 1.23)
Education (>12)	1.10 (0.97 – 1.25)	1.17 (1.03 – 1.32)
Abbreviations: CI, confidence interval. *Adjusted for all other variables listed.		

CHAPITRE 5 : DISCUSSION

5.1 RÉSUMÉ ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les troubles psychiatriques, et notamment la dépression, sont fréquemment rencontrés chez les jeunes femmes en âge de procréer. En réalité, comme il a déjà été mentionné précédemment, jusqu'à 14% des femmes peuvent expérimenter ce type de troubles pendant la période de gestation.[3] Néanmoins, l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse reste un sujet très controversé en raison du risque tératogène qui ne peut pas être complètement écarté.

Il est donc connu depuis longtemps que les antidépresseurs sont souvent interrompus pendant cette période-ci ou bien administrés à un dosage situé en dessous de la normale recommandée. En réalité, un rapport publié aux États-Unis[6] ou encore une étude menée en Suède[124] ont rapporté que la plupart des femmes cessaient leurs antidépresseurs pendant la grossesse. Des données scientifiques ont suggéré que les femmes enceintes interrompaient leurs antidépresseurs suite aux recommandations émises par leur médecin, leur entourage ou encore à leur propre perception, souvent exagérée, du risque associé à la prise de médicaments pendant la grossesse.[128, 228, 229]

La première étude intitulée '*Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women*' avait pour objectif de vérifier si un parallèle pouvait être fait entre les modes d'utilisation des antidépresseurs observés au Canada (et notamment dans la province de Québec), et dans les deux pays cités plus haut. Pour ce faire, il a fallu définir, dans un premier temps, la prévalence d'utilisation des antidépresseurs avant, pendant et après la grossesse. Puis, afin de réaliser une description complète de leur utilisation, les auteurs de l'étude ont cherché à déterminer les classes, les types ou encore les dosages d'antidépresseurs les plus employés pendant la période de gestation ainsi que les principaux changements de classe opérés durant le premier trimestre de grossesse, pour finalement identifier les principales caractéristiques sociodémographiques et cliniques des femmes ayant eu recours à cette pharmacothérapie en début et en fin de grossesse.

Cette étude a rapporté des résultats similaires à celles qui avaient été menées dans les autres pays, c'est-à-dire une tendance à réduire l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse. En effet, celle-ci diminuait significativement au cours du premier trimestre de grossesse comparativement à l'année précédant la première journée d'âge de gestation (3.7% *versus* 6.6%, $p \leq 0.01$), pour ensuite augmenter en période post-partum par rapport à la période précédant la grossesse (7.0% *versus* 6.6%, $p \leq 0.01$). Les données indiquaient également que dans 92.3% des situations, les antidépresseurs étaient prescrits selon les doses recommandées par les

lignes directrices publiées sur le site de l'Agence de la santé publique du Canada[216] et que pour les autres, ils étaient prescrits en sous-dosage. Pourtant, il est déjà bien établi que les doses d'antidépresseurs reçues pendant la grossesse devraient être idéalement augmentées afin de compenser les bouleversements physiologiques subis par les femmes pendant cette période-ci.[122] Il a aussi été observé que seulement 6.1% des femmes changeaient d'antidépresseurs au cours du premier trimestre de grossesse. Ceci semble suggérer que les autres, c'est-à-dire une très large majorité, font pendant ce même trimestre le choix d'interrompre purement et simplement leur traitement plutôt que de l'adapter. Les trois classes d'antidépresseurs étant décrites comme les plus utilisées pendant la grossesse étaient les ISRS (64.4%), les IRSN (12.3%) et les tricycliques (12.1%) avec un emploi très limité des IMAOs (0.1%). La fréquence d'utilisation de ces classes correspondait à ce que l'on observe habituellement dans la population non gravidique.[86] Cependant, il est important de mentionner que ces tendances d'utilisation pourraient avoir récemment changé suite aux bulletins d'avertissement concernant les ISRS émis par l'Agence de santé canadienne[230] ou encore à la récente publication d'études épidémiologiques ayant trouvé une association entre l'utilisation des ISRS pendant la grossesse et diverses complications périnatales.[133, 146, 154] Enfin, il a aussi été observé, au cours de cette étude, que le choix de recourir ou non aux antidépresseurs pendant la grossesse semblait être essentiellement en lien avec la sévérité de la maladie

qu'on avait tenté de prendre en considération dans les modèles statistiques grâce à l'utilisation de *proxy* tels que le nombre différent de prescripteurs consultés par les femmes à l'étude avant et pendant la grossesse, la fréquence à laquelle les femmes se rendaient chez leur médecin ou encore la présence récente d'un diagnostic de dépression. Les résultats suggéraient que plus la nécessité de prendre en charge les troubles psychiatriques semblait importante, plus les femmes étaient sujettes aux antidépresseurs au début et en fin de grossesse. Par ailleurs, il avait également été observé que plus le statut socio-économique de ces femmes était faible (évalué aussi à l'aide de *proxy*), plus elles avaient tendance à avoir recours aux antidépresseurs. L'existence d'une relation entre la dépression et le statut socio-économique avait déjà été démontrée antérieurement.[231]

Les résultats de cette étude menée au Canada, plus spécifiquement dans la province de Québec, venaient ainsi de confirmer une tendance à réduire l'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation, laquelle avait déjà été observée dans les autres pays.[232]

L'objectif de la deuxième étude intitulée '*Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations*', consistait à évaluer s'il existait un lien entre la durée d'utilisation des antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse (organogenèse) et les malformations congénitales majeures. En effet, au-delà des mises en garde proférées par les diverses agences gouvernementales quant à l'utilisation

des antidépresseurs pendant la grossesse,[144, 230] de nombreux articles sont également apparus dans la littérature à la même époque. Ceux-ci soulignaient l'importance de traiter les troubles psychiatriques tels que la dépression pendant la grossesse afin non seulement d'éviter à la femme des rechutes importantes pendant ou après la période de gestation[119], mais également de permettre au fœtus de se développer dans un environnement optimal.[50] De plus, contrairement aux études visant à décrire l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse, un nombre important de publications concernant l'association entre l'exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse et les malformations congénitales majeures étaient déjà disponibles, mais la plupart d'entre elles présentaient des limitations méthodologiques importantes (exposition mal définie,[55, 56, 81, 233] absence de groupes témoins adéquats, etc.[102]). Ces études avaient d'ailleurs fait l'objet de nombreuses critiques[140, 234] puisque leurs résultats s'avéraient souvent contradictoires[101, 104, 133, 141, 152, 154], ce qui rendait difficile le positionnement quant à l'utilisation ou non des antidépresseurs pendant la grossesse, que ce soit pour les professionnels de la santé ou pour les futures mères.

Dans cette étude, aucune association n'a été trouvée entre la durée d'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre de grossesse et les malformations congénitales majeures. La force de l'association semblait même diminuer au fur et à mesure que la durée d'exposition aux antidépresseurs pendant le premier trimestre augmentait, suggérant ainsi

qu'un contrôle adéquat des troubles psychiatriques pendant la grossesse favorisait un développement optimal pour le fœtus (1-30 jours *versus* 0 jour : RC=1.23 ; 95% IC : 0.77, 1.98, 31-60 jours *versus* 0 jour : RC=1.03 ; 95% IC : 0.63, 1.69 ; ≥ 61 : RC=0.92 ; 95% IC : 0.50, 1.69). Aucune association n'a également été observée entre les différentes classes d'antidépresseurs utilisées pendant le premier trimestre de grossesse et le risque de malformations congénitales majeures. En effet, récemment, certaines classes comme les ISRS ont été associées à l'augmentation de ce risque.[161, 162] Par exemple, une association a été suggérée entre l'utilisation des ISRS après la 20^e semaine de gestation et l'hypertension pulmonaire du nouveau-né.[154] Au sein de la cohorte extraite du registre, aucun cas d'hypertension pulmonaire n'a été diagnostiqué, ni à la naissance, ni durant l'année suivant l'accouchement.

Les résultats de cette étude se voulaient ainsi plutôt rassurants et confirmaient la plupart des résultats rapportés dans le passé, même si idéalement, le fait d'étudier les antidépresseurs individuellement aurait constitué le scénario idéal.

Par ailleurs, il semblerait que l'association entre l'utilisation des antidépresseurs pendant la période de gestation et les complications néonatales autres que les malformations congénitales majeures, sans doute jugées moins graves, ait suscité jusqu'à maintenant beaucoup moins d'intérêt au vu du peu de données disponibles à ce sujet dans la littérature.

En effet, en premier lieu, il est important de remarquer que la mesure des associations entre l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse et le risque de prématurité, de petit poids à la naissance ou encore de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation, lorsqu'elle a été réalisée, a souvent été faite dans un contexte d'analyses secondaires. Conséquemment, les tailles d'échantillon pour investiguer ce type d'association étaient souvent inappropriées[167] et les modèles statistiques partiellement ajustés pour les facteurs de risque connus.[168] Donc, d'importantes différences au niveau des résultats étaient aussi souvent observées d'une étude à l'autre. À titre d'exemple, en considérant les mêmes paramètres que dans l'étude 3, soit une erreur de type 1, $\alpha = 0.05$, un ratio témoins/cas = 6, une puissance $\beta = 0.80$ et une probabilité d'exposition chez les témoins = 0.49, il n'aurait fallu pas moins de 4 033 cas pour être en mesure de détecter un rapport de cote égal à 1.1 statistiquement significatif.

L'objectif principal de la troisième étude intitulée '*Association between antidepressant use during pregnancy and infants born small-for-gestational-age*' était donc de quantifier l'association entre l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation, selon la classe utilisée et le trimestre d'exposition considéré. Cette mesure a été précisément choisie car elle est capable d'exprimer le poids à la naissance en fonction de l'âge de gestation du nouveau-né, tout en tenant compte du sexe de l'enfant.[218] En effet, jusqu'à présent, le peu d'études ayant investigué ce type d'association

avaient généralement considéré séparément l'âge de gestation et le poids à la naissance du nouveau-né, rapportant dans la plupart des cas une augmentation du risque lié à l'exposition aux antidépresseurs pendant la période de gestation.[149, 150] Cependant, un enfant né avant terme peut avoir un poids normal pour son âge de gestation alors qu'un enfant né à terme peut présenter un très petit poids. Ces deux scénarios ont bien évidemment des implications cliniques bien spécifiques. De plus, sans doute à cause du fait que ces deux mesures ont été considérées comme étant indépendantes alors qu'en réalité elles ne le sont pas, on ne connaît toujours pas avec certitude les classes d'antidépresseurs et les trimestres d'exposition responsables de l'existence de cette association potentielle.[102, 149, 171]

Au cours de cette étude, il a été observé que pendant le second trimestre de grossesse, l'utilisation des « autres antidépresseurs » comme la venlafaxine était associée au risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation (« autres antidépresseurs » *versus* aucun antidépresseur pendant la grossesse : RR=2.41, 95% IC : 1.07, 5.43), ainsi qu'au fait d'avoir été exposée à plusieurs classes d'antidépresseurs (co-exposition *versus* aucun antidépresseur : RR=3.28, 95% IC : 1.28, 8.45). Cependant, le choix d'agents tels que la venlafaxine oblige à interpréter les résultats avec prudence. En effet, même si la sévérité des troubles psychiatriques ou encore la résistance au traitement a été prise en considération dans les modèles, la présence d'un biais d'indication ou bien de ce qui pourrait être

qualifié de *residual confounding* dans le jargon épidémiologique est encore possible.

Il est à noter que toutes les associations rapportées au cours de cette étude avaient seulement été observées pendant le second trimestre de grossesse. Ceci pouvait sans doute s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'une période de la grossesse où la nutrition du fœtus s'effectue principalement par le sang circulant dans le placenta.[235] En effet, les ISRS ou encore les « autres antidépresseurs » tels que la venlafaxine étant des modulateurs de la sérotonine, ils sont capables d'induire d'importantes vasoconstrictions[236] et peuvent ainsi entraîner une diminution du flot sanguin empêchant la croissance optimale du fœtus. D'un autre côté, le stress ou encore l'anxiété sont aussi connus pour avoir le même mécanisme d'action. D'autres recherches seraient donc nécessaires pour connaître la part de responsabilité exacte des antidépresseurs et des troubles psychiatriques en ce qui a trait au risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation, et ainsi confirmer ou infirmer l'association observée. Par ailleurs, il est intéressant également de mentionner que contrairement aux résultats antérieurement publiés, aucune association n'a été trouvée entre l'utilisation des ISRS ou encore des tricycliques pendant la grossesse et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation. Cependant, l'estimation du risque relatif correspondant aux ISRS étant relativement élevée, la possibilité d'une association ne peut pas non plus être

complètement écartée et mériterait d'être investiguée dans un échantillon encore plus large que celui qui était disponible. Pour terminer, plusieurs facteurs de risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation ont été identifiés, tels que le fait d'avoir continué à fumer pendant la grossesse ou d'appartenir à un groupe de race noire, l'hypertension ou encore la présence de marqueurs de sévérité (par exemple avoir reçu au moins un diagnostic de troubles psychiatriques pendant la période de gestation). À l'inverse, plus les femmes prenaient du poids pendant leur grossesse ou avaient un IMC important, plus leur enfant semblait être protégé du risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation. Certains de ces facteurs identifiés comme pouvant jouer un rôle sur le petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation avaient déjà été rapportés dans la littérature et venaient ainsi confirmer les observations passées.

Pour finir, il a été supposé qu'une utilisation sous-optimisée des antidépresseurs pendant la grossesse pouvait engendrer des coûts sur le système de soins en ne permettant pas un contrôle adéquat des troubles psychiatriques.

En effet, depuis fort longtemps, il est déjà bien établi que lorsqu'on interrompt les antidépresseurs de façon brutale, que ce soit pendant la période de gestation ou non, réussir à contrôler à nouveau les troubles psychiatriques peut prendre jusqu'à plusieurs semaines.[237] Ainsi, interrompre sa

pharmacothérapie sans avoir une bonne raison au préalable, pourrait potentiellement augmenter l'utilisation du système de santé en accroissant le nombre de séjours à l'hôpital, de visites aux urgences ou encore de visites externes chez les médecins. Conséquemment, le recours à tous ces services de santé pendant la grossesse, qui nécessite déjà initialement une attention particulière, pourrait avoir des répercussions économiques majeures sur le système de soins. De plus, il a déjà été montré antérieurement que lorsque la dépression n'était pas prise en charge adéquatement pendant la période de gestation, les chances de subir également une dépression en période post-partum étaient très élevées,[28] ce qui pourrait au final engendrer aussi des coûts importants pendant cette période-ci.

Ainsi, la quatrième étude intitulée '*Antidepressant therapy during pregnancy : an insight on its potential healthcare costs*' avait pour objectif de donner un aperçu de l'amplitude de ces coûts et d'identifier les principaux déterminants sociodémographiques maternels qui y étaient associés pendant et après la période de gestation. À ce jour, il n'a été effectué aucune étude permettant de comparer, en termes de coûts, les femmes ayant eu recours aux antidépresseurs tout au long de la grossesse pour traiter leurs troubles psychiatriques à des femmes ayant interrompu leurs antidépresseurs en début de grossesse.

Les résultats de cette étude ont rapporté essentiellement que la médiane du nombre de journées d'utilisation des antidépresseurs durant l'année

précédant la date de conception était plus élevée dans le groupe « exposé » tout au long de la grossesse comparativement au groupe « arrêt d'exposition » (260 jours *versus* 144 jours, $p < .01$), de même que la fréquence des visites chez le psychiatre (33.7% *versus* 26.8%, $p < .01$). Le coût moyen total en lien avec l'utilisation de tous les services de soins confondus correspondant au groupe « exposé » était de 2 982 dollars et celui du groupe « arrêt d'exposition » de 1 761 dollars pendant la grossesse ($p < .01$). Après la grossesse, ce coût moyen s'élevait respectivement à 1 761 et 1 025 dollars ($p < .01$) dans les deux groupes à l'étude. Cependant, cette différence n'était plus statistiquement significative en cas d'exclusion des coûts en lien avec l'utilisation des services pharmaceutiques.

Ayant assumé initialement le fait que les femmes qui continuaient à prendre leurs antidépresseurs tout au long de la période de gestation présentaient des troubles psychiatriques plus sévères que leur groupe de comparaison, ces résultats suggéraient ainsi que le traitement par antidépresseurs rendait leur état de santé équivalent à celui des femmes ayant des problèmes psychiatriques moins sévères et ayant interrompu leurs antidépresseurs. Ainsi, ils semblaient une fois de plus mettre l'accent sur la nécessité de traiter adéquatement les troubles psychiatriques pendant la grossesse et parallèlement, sous-entendaient qu'il n'en coûterait pas plus cher au système de soins. On pourrait même supposer que certains coûts pourraient être évités, comme ceux qui sont directement liés, par exemple, aux rechutes

suite à un arrêt brutal des antidépresseurs. Par ailleurs, plusieurs déterminants sociodémographiques tels que le fait d'être prestataire de l'assistance-emploi, de vivre en ville ou encore d'avoir un niveau d'éducation plus élevé ont été associés à l'augmentation d'utilisation du système de santé et donc aux coûts qui en découlaient. En effet, être prestataire de l'assistance-emploi indique un soutien total de la part du gouvernement provincial (Québec) ; résider en ville implique sans doute une plus grande accessibilité aux services de soins (proximité) et donc une plus grande utilisation ; et finalement, être plus éduqué peut suggérer que l'on est plus informé des risques potentiels encourus suite à l'exposition aux médicaments de manière générale pendant la période de gestation, et que l'on opte ainsi souvent pour un suivi médical plus étroit.

5.1 LES AVANTAGES ET LES LIMITES

Maintenant, si ces quatre études présentent de nombreux avantages en termes de méthodologie employée et de taille d'échantillon, il n'en reste pas moins qu'elles montrent également certaines limites. Il est important de garder ces dernières à l'esprit afin d'être en mesure d'en interpréter et d'en apprécier correctement les résultats.

5.1.1 LES AVANTAGES

Tout d'abord, l'utilisation du Registre de grossesses du Québec, formé à partir des bases de données administratives du Québec (RAMQ, Med-Écho, ISQ), a constitué un avantage majeur pour la réalisation de ces quatre études. En effet, le registre ne comportait pas moins de 152 000 femmes ayant été enceintes au Québec entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2003. De plus, même en ajoutant des critères spécifiques d'admissibilité des femmes selon les besoins rencontrés au cours des différentes études, il n'en demeurait pas moins que les cohortes de femmes sélectionnées avaient conservé des tailles d'échantillon relativement importantes. Il devenait ainsi possible d'avoir une puissance statistique supérieure à la plupart des autres études menées sur ces questions de recherche. Contenant de nombreuses informations de nature très diverse, ces bases de données administratives allaient également permettre : d'identifier une multitude de caractéristiques cliniques et sociodémographiques maternelles liées par exemple à l'utilisation ou non des antidépresseurs en début et en fin de grossesse (étude 1) ; de prendre en considération, dans les modèles statistiques utilisés, de nombreux facteurs de risque connus en lien avec les malformations congénitales ou encore avec le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation (étude 2 et 3) ; et enfin de réaliser une étude des coûts liés aux troubles psychiatriques non traités à l'aide des antidépresseurs pendant

la période de gestation (étude 4). Par ailleurs, le niveau de précision relatif à certaines informations disponibles telles que le type, la quantité, la dose de l'antidépresseur qui avait été dispensée, allait également permettre de réaliser des études observationnelles qui n'avaient jamais été effectuées auparavant, en redéfinissant par exemple l'exposition aux antidépresseurs pendant la période de gestation (étude 2) et en évitant par la même occasion le biais de rappel souvent présent au cours des études de terrain.[238-241] Pour les mêmes raisons, l'étude portant sur le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation (étude 3), qui nécessitait de connaître avec exactitude l'âge de gestation de l'enfant à la naissance, a ainsi pu être réalisée.[208] Enfin, la quantité d'informations fournie par ces bases a également permis de pallier les lacunes constatées dans d'autres études, en créant par exemple un groupe de comparaison adéquat (femmes diagnostiquées mais n'ayant pas recours aux antidépresseurs), notamment pour les études d'association (étude 2 et 3). L'étude économique (étude 4), quelque peu différente des autres de par son caractère moins épidémiologique, a pu être aussi encore une fois réalisée grâce à la diversité des données disponibles dans ces banques initialement construites, rappelons-le, à des fins administratives.

5.1.2 LES LIMITES

Cependant, l'utilisation de ces bases de données administratives présente aussi certaines limites. Par exemple, dans le cas de l'étude de prévalence (étude 1) où les auteurs cherchaient essentiellement à décrire l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse, dans ces bases, aucune information n'était disponible concernant les femmes ayant par exemple accouché à l'extérieur de l'hôpital (maison de naissance). Celles-ci ne pouvaient alors pas être prises en compte. Cependant, on peut s'attendre à ce que le nombre de femmes ayant recours à ce genre de pratique ne soit pas élevé (approximativement 1%)[242] et donc qu'il n'y ait pas d'impact sur les résultats observés. Aucune information n'était également disponible concernant les médicaments en vente libre. On ne savait donc pas si les femmes utilisaient des produits naturels (ex. : millepertuis) pour traiter leur dépression pendant la période de gestation et conséquemment, ces dernières pouvaient ainsi facilement être catégorisées dans le groupe des femmes non traitées pendant cette même période. Il est envisageable que cette mauvaise classification soit non différentielle et par conséquent fasse tendre les risques observés vers l'association nulle. Par ailleurs, cette limite concernant surtout les études d'association (étude 2 et 3), il a également été présumé que les femmes remplissant leur prescription d'antidépresseurs à la pharmacie les utilisaient nécessairement par la suite. Durant la grossesse, il a

déjà été rapporté que 94% des femmes remplissant leur prescription à la pharmacie[243] ou bien renouvelant de manière régulière leur prescription prenaient leurs médicaments. Aucune information concernant les médicaments dispensés à l'hôpital n'était également disponible, ce qui pouvait expliquer en partie qu'au cours de l'étude de prévalence (étude 1) l'on ait pu observer que le fait d'être hospitalisé pendant la période de gestation diminuait le recours aux antidépresseurs. L'absence de certains codes diagnostiques ou encore la possibilité d'une mauvaise classification, même jugée non différentielle, sont également connues puisqu'il s'agit d'informations dont l'entrée n'est pas obligatoire dans ces bases de données à caractère administratif. Ceci pourrait expliquer par exemple pourquoi, au cours de l'étude de prévalence (étude 1), il a été observé un taux très bas de fausses couches (4.8%) comparativement à ce qui est habituellement rapporté dans la population. Concernant l'étude économique (étude 4), la perspective du payeur était d'intérêt. Cependant, si l'on avait voulu adopter une perspective sociétale en considérant la perte de productivité ou encore les coûts intangibles, ce qui est souvent recommandé lorsqu'on mène une évaluation économique, les données disponibles ne l'auraient pas permis. De plus, contrairement aux coûts en lien par exemple avec les consultations externes et présents dans la RAMQ, les coûts hospitaliers ne sont pas disponibles dans Med-Écho et ont dû ainsi être évalués à partir des cinq hôpitaux jugés les plus représentatifs de la province de Québec.[223] D'autre part, les bases de données administratives de la RAMQ ne fournissent que

des informations sur les adhérents et les prestataires de l'assistance-emploi, ce qui pourrait avoir pour conséquence ce que l'on nomme, dans le jargon épidémiologique, « un effet modificateur ». En effet, les femmes au statut économique plus faible et qui sont donc assurées par la RGAM ont généralement plus de troubles psychiatriques que celles qui bénéficient d'une assurance privée pour leurs médicaments (statut économique et social plus élevé).[231] Cela pourrait donc limiter la généralisation des résultats. Toutefois, cela ne les invalide pas, d'autant plus que pour les études d'association (étude 2 et 3), les associations investiguées étaient de nature biologique. Pour terminer, les bases de données administratives sont bien connues pour ne contenir aucune information sur les habitudes de vie. Ce problème a cependant été résolu en demandant aux femmes à l'étude de répondre à un questionnaire spécifiquement développé à cet effet. Bien entendu, cette collecte de données rétrospectives à l'aide des questionnaires pouvait comporter des limites telles que le biais de rappel, les valeurs manquantes, etc. mais elle a tout de même permis de prendre en considération d'importants facteurs de risque absents des bases de données administratives. Le faible taux de réponse pouvait aussi constituer une limite en soi, bien qu'il ait été démontré, au cours de ces études, que les caractéristiques des répondantes et des non-répondantes étaient très similaires. Cependant, il n'en demeure pas moins que ceci affectera la puissance statistique.

5.2 IMPLICATIONS CLINIQUES

Au vu de tous ces résultats, on peut donc conclure que d'autres d'études sont encore nécessaires concernant le véritable impact, sur les complications périnatales, de l'exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse. Cependant, ces résultats se veulent plutôt rassurants dans leur ensemble et mettent plutôt l'accent sur la nécessité de prendre en charge adéquatement les troubles psychiatriques pendant la grossesse.

CHAPITRE 6 : BIBLIOGRAPHIE

1. Kessler, R.C., et al., *Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence*. J Affect Disord, 1993. **29**(2-3): p. 85-96.
2. Wisner, K.L., et al., *Pharmacologic treatment of depression during pregnancy*. JAMA, 1999. **282**(13): p. 1264-9.
3. Gentile, S., *The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding*. Drug Saf, 2005. **28**(2): p. 137-52.
4. Koren, G., A. Pastuszak, and S. Ito, *Drugs in pregnancy*. N Engl J Med, 1998. **338**(16): p. 1128-37.
5. GlaxoSmithKline (GSK). *Nouveaux renseignements concernant l'innocuité de la paroxétine: Des résultats d'étude laissent supposer un risque accru de malformations congénitales après l'exposition à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse comparativement à d'autres antidépresseurs*. 2005 [cited; Available from: http://www.gsk.com/media/paroxetine/paxil_letter_e3.pdf].

6. U.S. Department of Health and Human Services. *Mental Health: A report of the surgeon general - Executive Summary of 1999*.
[cited 2008; Available from:
<http://www.surgeongeneral.gov/library/mentalhealth/pdfs/c4.pdf>.
7. Cohen, L.S., et al., *Relapse of depression during pregnancy following antidepressant discontinuation: a preliminary prospective study*. Arch Womens Ment Health, 2004. **7**(4): p. 217-21.
8. Kendell, R.E., J.C. Chalmers, and C. Platz, *Epidemiology of puerperal psychoses*. Br J Psychiatry, 1987. **150**: p. 662-73.
9. Evans, J., et al., *Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth*. BMJ, 2001. **323**(7307): p. 257-60.
10. Northcott, C.J. and M.B. Stein, *Panic disorder in pregnancy*. J Clin Psychiatry, 1994. **55**(12): p. 539-42.
11. Cohen, L.S., and Nonacs, R., *Mood and Anxiety Disorders During Pregnancy and Postpartum*. May 25, 2005: American Psychiatric Publishing, Inc. pp. 164.

12. Kendell, R.E., et al., *The influence of childbirth on psychiatric morbidity*. Psychol Med, 1976. **6**(2): p. 297-302.
13. Kumar, R. and K.M. Robson, *A prospective study of emotional disorders in childbearing women*. Br J Psychiatry, 1984. **144**: p. 35-47.
14. O'Hara, M.W., et al., *Controlled prospective study of postpartum mood disorders: comparison of childbearing and nonchildbearing women*. J Abnorm Psychol, 1990. **99**(1): p. 3-15.
15. Gotlib, I.H., et al., *Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum*. J Consult Clin Psychol, 1989. **57**(2): p. 269-74.
16. Marcus, S.M., et al., *Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings*. J Womens Health, 2003. **12**(4): p. 373-80.
17. Bennett, H.A., et al., *Prevalence of depression during pregnancy: systematic review*. Obstet Gynecol, 2004. **103**(4): p. 698-709.
18. Marzuk, P.M., et al., *Lower risk of suicide during pregnancy*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(1): p. 122-3.

19. Appleby, L., *Suicide during pregnancy and in the first postnatal year*. BMJ, 1991. **302**(6769): p. 137-40.
20. Frautschi, S., A. Cerulli, and D. Maine, *Suicide during pregnancy and its neglect as a component of maternal mortality*. Int J Gynaecol Obstet, 1994. **47**(3): p. 275-84.
21. Lteif, Y., A. Kesrouani, and S. Richa, [*Depressive syndromes during pregnancy: prevalence and risk factors*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2005. **34**(3 Pt 1): p. 262-9.
22. O'Hara, M.W., *Postpartum depression: Causes and consequences*. 1995, New-York: Springer-Verlag.
23. O'Hara, M.W., *Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium*. Arch Gen Psychiatry, 1986. **43**(6): p. 569-73.
24. Adewuya, A.O., et al., *Prevalence and correlates of depression in late pregnancy among Nigerian women*. Depress Anxiety, 2007. **24**(1): p. 15-21.

25. Moore, J.D. and J.R. Bona, *Depression and dysthymia*. Med Clin North Am, 2001. **85**(3): p. 631-44.
26. Harvey, S.T. and P.K. Pun, *Analysis of positive Edinburgh depression scale referrals to a consultation liaison psychiatry service in a two-year period*. Int J Ment Health Nurs, 2007. **16**(3): p. 161-7.
27. Tsai, S.J., et al., *Psychiatric consultations in obstetric inpatients*. J Obstet Gynaecol Res, 1996. **22**(6): p. 603-7.
28. Heron, J., et al., *The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample*. J Affect Disord, 2004. **80**(1): p. 65-73.
29. Neziroglu, F., R. Anemone, and J.A. Yaryura-Tobias, *Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy*. Am J Psychiatry, 1992. **149**(7): p. 947-50.
30. Buttolph, M.L., and Holland A., *Obsessive compulsive disorders in pregnancy and childbirth*. Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management, ed. Jenike MA Baer L Minichiello WE. 1990, Chicago Il, Year Book Medical. 87-90.

31. Williams, K.E. and L.M. Koran, *Obsessive-compulsive disorder in pregnancy, the puerperium, and the premenstruum*. J Clin Psychiatry, 1997. **58**(7): p. 330-4; quiz 335-6.
32. Eaton, W.W., et al., *Panic and panic disorder in the United States*. Am J Psychiatry, 1994. **151**(3): p. 413-20.
33. Cohen, L.S., et al., *Impact of pregnancy on panic disorder: a case series*. J Clin Psychiatry, 1994. **55**(7): p. 284-8.
34. George, D.T., J.A. Ladenheim, and D.J. Nutt, *Effect of pregnancy on panic attacks*. Am J Psychiatry, 1987. **144**(8): p. 1078-9.
35. Villeponteaux, V.A., et al., *The effects of pregnancy on preexisting panic disorder*. J Clin Psychiatry, 1992. **53**(6): p. 201-3.
36. Klein, D.F., A.M. Skrobala, and R.S. Garfinkel, *Preliminary look at the effects of pregnancy on the course of panic disorder*. Anxiety, 1994. **1**(5): p. 227-32.

37. Cohen, L.S., and M.W. Otto. *Relapse of panic disorder during pregnancy among patients who discontinue or maintain anti-panic medication: a preliminary prospective study*. in *Presentation at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association*. May 2004b. New-York, NY.
38. Kessler, R.C., et al., *Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey*. *Arch Gen Psychiatry*, 1995. **52**(12): p. 1048-60.
39. Ballard, C.G., A.K. Stanley, and I.F. Brockington, *Post-traumatic stress disorder (PTSD) after childbirth*. *Br J Psychiatry*, 1995. **166**(4): p. 525-8.
40. Reynolds, J.L., *Post-traumatic stress disorder after childbirth: the phenomenon of traumatic birth*. *CMAJ*, 1997. **156**(6): p. 831-5.
41. Treasure, J., Schmidt, U., Stichting, R.F., and Van Furth, E., *Epidemiology*, in *Handbook of eating disorders, 2nd edn*. 2003, Wiley and Sons: Chichester. p. 1134.
42. Deering, S., *Eating disorders: recognition, evaluation, and implications for obstetrician/gynecologists(1)*. *Prim Care Update Ob Gyns*, 2001. **8**(1): p. 31-35.

43. Ward, A., et al., *Attachment in anorexia nervosa: a transgenerational perspective*. Br J Med Psychol, 2001. **74**(Pt 4): p. 497-505.
44. Talge, N.M., C. Neal, and V. Glover, *Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?* J Child Psychol Psychiatry, 2007. **48**(3-4): p. 245-61.
45. Koubovec, D., et al., *Effects of psychologic stress on fetal development and pregnancy outcome*. Curr Psychiatry Rep, 2005. **7**(4): p. 274-80.
46. Starkman, M.N., et al., *Peripheral catecholamine levels and the symptoms of anxiety: studies in patients with and without pheochromocytoma*. Psychosom Med, 1990. **52**(2): p. 129-42.
47. Alves, S.E., et al., *Neonatal ACTH administration elicits long-term changes in forebrain monoamine innervation. Subsequent disruptions in hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal function*. Ann N Y Acad Sci, 1997. **814**: p. 226-51.
48. Teixeira, J.M., N.M. Fisk, and V. Glover, *Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study*. BMJ, 1999. **318**(7177): p. 153-7.

49. Korebrits, C., et al., *Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(5): p. 1585-91.
50. Zuckerman, B., et al., *Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(5 Pt 1): p. 1107-11.
51. Loebstein, R. and G. Koren, *Pregnancy outcome and neurodevelopment of children exposed in utero to psychoactive drugs: the Motherisk experience*. J Psychiatry Neurosci, 1997. **22**(3): p. 192-6.
52. Brooke, O.G., et al., *Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors, and psychosocial stress*. BMJ, 1989. **298**(6676): p. 795-801.
53. Bonari, L., et al., *Perinatal risks of untreated depression during pregnancy*. Can J Psychiatry, 2004. **49**(11): p. 726-35.
54. Bonari, L., et al., *Risks of untreated depression during pregnancy*. Can Fam Physician, 2004. **50**: p. 37-9.

55. Orr, S.T. and C.A. Miller, *Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings*. Epidemiol Rev, 1995. **17**(1): p. 165-71.
56. Steer, R.A., et al., *Self-reported depression and negative pregnancy outcomes*. J Clin Epidemiol, 1992. **45**(10): p. 1093-9.
57. Orr, S.T., S.A. James, and C. Blackmore Prince, *Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm births among African-American women in Baltimore, Maryland*. Am J Epidemiol, 2002. **156**(9): p. 797-802.
58. Dayan, J., et al., *Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(4): p. 293-301.
59. Jablensky, A.V., et al., *Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(1): p. 79-91.
60. Milgrom, J., et al., *Antenatal risk factors for postnatal depression: A large prospective study*. J Affect Disord, 2007.

61. Murray, L., *The impact of postnatal depression on infant development*. J Child Psychol Psychiatry, 1992. **33**(3): p. 543-61.
62. Weinberg, M.K. and E.Z. Tronick, *The impact of maternal psychiatric illness on infant development*. J Clin Psychiatry, 1998. **59 Suppl 2**: p. 53-61.
63. Crandon, A.J., *Maternal anxiety and neonatal wellbeing*. J Psychosom Res, 1979. **23**(2): p. 113-5.
64. Cohen, L.S., J.F. Rosenbaum, and V.L. Heller, *Panic attack-associated placental abruption: a case report*. J Clin Psychiatry, 1989. **50**(7): p. 266-7.
65. O'Connor, T.G., et al., *Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis*. J Child Psychol Psychiatry, 2003. **44**(7): p. 1025-36.
66. O'Connor, T.G., et al., *Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children*. Biol Psychiatry, 2005. **58**(3): p. 211-7.

67. Lacey, J.H. and G. Smith, *Bulimia nervosa. The impact of pregnancy on mother and baby*. Br J Psychiatry, 1987. **150**: p. 777-81.
68. Brinch, M., T. Isager, and K. Tolstrup, *Anorexia nervosa and motherhood: reproduction pattern and mothering behavior of 50 women*. Acta Psychiatr Scand, 1988. **77**(5): p. 611-7.
69. Carmichael, S.L. and B. Abrams, *A critical review of the relationship between gestational weight gain and preterm delivery*. Obstet Gynecol, 1997. **89**(5 Pt 2): p. 865-73.
70. Cnattingius, S., et al., *Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 1998. **338**(3): p. 147-52.
71. Schieve, L.A., et al., *Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with preterm delivery. The NMIHS Collaborative Study Group*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(2): p. 194-200.
72. Neggers, Y., et al., *The relationship between psychosocial profile, health practices, and pregnancy outcomes*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2006. **85**(3): p. 277-85.

73. Bulik, C.M., et al., *Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study*. J Clin Psychiatry, 1999. **60**(2): p. 130-5; quiz 135-7.
74. Stewart, D.E., et al., *Anorexia nervosa, bulimia, and pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **157**(5): p. 1194-8.
75. Waugh, E. and C.M. Bulik, *Offspring of women with eating disorders*. Int J Eat Disord, 1999. **25**(2): p. 123-33.
76. Sollid, C.P., et al., *Eating disorder that was diagnosed before pregnancy and pregnancy outcome*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(1): p. 206-10.
77. Morgan, J.F., J.H. Lacey, and E. Chung, *Risk of postnatal depression, miscarriage, and preterm birth in bulimia nervosa: retrospective controlled study*. Psychosom Med, 2006. **68**(3): p. 487-92.
78. Micali, N., E. Simonoff, and J. Treasure, *Risk of major adverse perinatal outcomes in women with eating disorders*. Br J Psychiatry, 2007. **190**: p. 255-9.

79. Conti, J., S. Abraham, and A. Taylor, *Eating behavior and pregnancy outcome*. J Psychosom Res, 1998. **44**(3-4): p. 465-77.
80. Blais, M.A., et al., *Pregnancy: outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women*. Int J Eat Disord, 2000. **27**(2): p. 140-9.
81. Franko, D.L., et al., *Pregnancy complications and neonatal outcomes in women with eating disorders*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(9): p. 1461-6.
82. Cott, A.D. and K.L. Wisner, *Psychiatric disorders during pregnancy*. Int Rev Psychiatry, 2003. **15**(3): p. 217-30.
83. Newport, D.J., M.M. Wilcox, and Z.N. Stowe, *Antidepressants during pregnancy and lactation: defining exposure and treatment issues*. Semin Perinatol, 2001. **25**(3): p. 177-90.
84. Rubinow, D.R., *Antidepressant treatment during pregnancy: between Scylla and Charybdis*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(6): p. 954-6.
85. Marcus, S.M., et al., *Treatment guidelines for depression in pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet, 2001. **72**(1): p. 61-70.

86. Patkar, A.A., L. Bilal, and P.S. Masand, *Pharmacotherapy of depression in pregnancy*. *Ann Clin Psychiatry*, 2004. **16**(2): p. 87-100.
87. Altshuler, L.L., et al., *The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women*. *Postgrad Med*, 2001(Spec No): p. 1-107.
88. Hendrick, V., *Psychiatric disorders in pregnancy and the postpartum: principles and treatment*. 2006, Totowa, NJ: Humana Press. 241.
89. Nordeng, H. and O. Spigset, *Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy: effects on the infant*. *Drug Saf*, 2005. **28**(7): p. 565-81.
90. Keller, M.B., et al., *Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance*. *JAMA*, 1984. **252**(6): p. 788-92.
91. Mueller, T.I., et al., *Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up*. *Am J Psychiatry*, 1999. **156**(7): p. 1000-6.

92. Post, R.M., *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. *Am J Psychiatry*, 1992. **149**(8): p. 999-1010.
93. Klerman, G.L., Weissman, M.M., Rounsaville, B.J., and Chevron, E.S., *Interpersonal psychotherapy of depression*. 1984, New-York: Basic Books.
94. Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., and Emery, G., *Cognitive therapy of depression*. 1979, New-York: Guilford.
95. Husain, M.M., D. Stegman, and K. Trevino, *Pregnancy and delivery while receiving vagus nerve stimulation for the treatment of major depression: a case report*. *Ann Gen Psychiatry*, 2005. **4**: p. 16.
96. Spinelli, M.G., *Interpersonal psychotherapy for depressed antepartum women: a pilot study*. *Am J Psychiatry*, 1997. **154**(7): p. 1028-30.
97. Brown, T., Dongier, M., and Graves, G., *Availability and use of evidence-based treatment in Substance Abuse in Canada: Challenges and Choices*. 2005: Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse.

98. Otto, M.W., et al., *Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder*. Am J Psychiatry, 1993. **150**(10): p. 1485-90.
99. Robinson, L., J.R. Walker, and D. Anderson, *Cognitive-behavioural treatment of panic disorder during pregnancy and lactation*. Can J Psychiatry, 1992. **37**(9): p. 623-6.
100. Altshuler, L.L., L. Cohen, M.P. Szuba, V.K. Burt, M. Gitlin, and J. Mintz, *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. Am J Psychiatry, 1996. **153**(5): p. 592-606.
101. Pastuszak, A., et al., *Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac)*. JAMA, 1993. **269**(17): p. 2246-8.
102. Chambers, C.D., et al., *Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine*. N Engl J Med, 1996. **335**(14): p. 1010-5.
103. Einarson, A., et al., *Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(10): p. 1728-30.

104. Kulin, N.A., et al., *Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study*. JAMA, 1998. **279**(8): p. 609-10.
105. Nulman, I., et al., *Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs*. N Engl J Med, 1997. **336**(4): p. 258-62.
106. Ayesha I. Mian, *Depression in Pregnancy and the Postpartum Period: Balancing Adverse Effects of Untreated Illness with Treatment Risks*. Journal of Psychiatric Practice, 2005. **11**(6): p. p.389-396.
107. Maschi, S., et al., *Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study*. BJOG, 2008. **115**(2): p. 283-9.
108. Williams, M. and E. Wooltorton, *Paroxetine (Paxil) and congenital malformations*. CMAJ, 2005. **173**(11): p. 1320-1.
109. Cohen, L.S., and Altshuler, L., *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy and the postpartum period*, in *Psychiatric clinics of North America Annual of Drug Therapy*, Dunner D Rosenbaum J, Editor. 1997, WB Saunders: Philadelphia PA. p. 21-60.

110. Niebyl, J.R., *Antidepressant drug use in pregnancy*. J Soc Gynecol Investig, 2005. **12**(5): p. 297.
111. Einarson, A. and G. Koren, *New antidepressants in pregnancy*. Can Fam Physician, 2004. **50**: p. 227-9.
112. Chouinard, G., et al., *Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo-controlled study*. Psychopharmacology (Berl), 1982. **77**(3): p. 229-33.
113. Dunner, D.L., et al., *Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study*. J Clin Psychiatry, 1986. **47**(9): p. 458-60.
114. Gorman, J.M., et al., *An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks*. J Clin Psychopharmacol, 1987. **7**(5): p. 329-32.
115. Charney, D.S., et al., *Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone*. J Clin Psychiatry, 1986. **47**(12): p. 580-6.
116. Goodman, W.K., *Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment*. J Clin Psychiatry, 1999. **60 Suppl 18**: p. 27-32.

117. Weinstock, L., et al., *Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series*. *Psychother Psychosom*, 2001. **70**(3): p. 158-62.
118. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, *Annual report*. 2003: Rome: ICBDMs.
119. Cohen, L.S., et al., *Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment*. *JAMA*, 2006. **295**(5): p. 499-507.
120. Jeffries, W.S. and F. Bochner, *The effect of pregnancy on drug pharmacokinetics*. *Med J Aust*, 1988. **149**(11-12): p. 675-7.
121. Wisner, K.L., J.M. Perel, and S.B. Wheeler, *Tricyclic dose requirements across pregnancy*. *Am J Psychiatry*, 1993. **150**(10): p. 1541-2.
122. Hostetter, A., et al., *Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications*. *Depress Anxiety*, 2000. **11**(2): p. 51-7.

123. Heikkinen, T., et al., *Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation*. Clin Pharmacol Ther, 2003. **73**(4): p. 330-7.
124. Ververs, T., et al., *Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy*. Eur J Clin Pharmacol, 2006. **62**(10): p. 863-70.
125. Cooper, W.O., et al., *Increasing use of antidepressants in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **196**(6): p. 544 e1-5.
126. Einarson, A., P. Selby, and G. Koren, *Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling*. J Psychiatry Neurosci, 2001. **26**(1): p. 44-8.
127. Einarson, A. and G. Koren, *Counseling pregnant women treated with paroxetine. Concern about cardiac malformations*. Can Fam Physician, 2006. **52**: p. 593-4.
128. Bonari, L., et al., *Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making*. Arch Womens Ment Health, 2005. **8**(4): p. 214-20.

129. Berard, A., and E. Ramos, *Antidepressants and pregnancy: risks and benefits for the mother and child*. Med Sci (Paris), 2007. **23**(11): p. 957-60.
130. Ericson, A., B. Kallen, and B. Wiholm, *Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy*. Eur J Clin Pharmacol, 1999. **55**(7): p. 503-8.
131. Malm, H., T. Klaukka, and P.J. Neuvonen, *Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2005. **106**(6): p. 1289-96.
132. Sivojelezova, A., et al., *Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(6): p. 2004-9.
133. Kallen, B.A., and P.O. Olausson, *Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect*. Reprod Toxicol, 2006. **21**(3): p. 221-2.

134. Kallen, B.A., and P.O. Olausson, *Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations*. Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology, 2007. **79**: p. 301-308.
135. Rosa, F., *Medicaid antidepressant pregnancy exposure outcomes*. Reprod Toxicol, 1994. **8**(5): p. 444-445.
136. Chambers, C., Johnson, K., Jones, K. *Pregnancy outcomes in women exposed to fluoxetine*. in *Fifth International Conference of TIS*. 1992. San Diego.
137. Goldstein, D.J., *Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn*. J Clin Psychopharmacol, 1995. **15**(6): p. 417-20.
138. Nulman, I. and G. Koren, *The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation*. Teratology, 1996. **53**(5): p. 304-8.
139. McElhatton, P.R., et al., *The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS)*. Reprod Toxicol, 1996. **10**(4): p. 285-94.

140. Goldstein, D.J., K.L. Sundell, and L.A. Corbin, *Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine*. N Engl J Med, 1997. **336**(12): p. 872-3; author reply 873.
141. Goldstein, D.J., L.A. Corbin, and K.L. Sundell, *Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn*. Obstet Gynecol, 1997. **89**(5 Pt 1): p. 713-8.
142. Addis, A. and G. Koren, *Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies*. Psychol Med, 2000. **30**(1): p. 89-94.
143. Koren, G., I. Nulman, and A. Addis, *Outcome of children exposed in utero to fluoxetine: a critical review*. Depress Anxiety, 1998. **8 Suppl 1**: p. 27-31.
144. Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration, *FDA public health advisory: paroxetine*. 2005: Washington, D.C.

145. Diav-Citrin, O., Schechtman, S., Weinbaum, D., Arnon, J., Di Gianantonio, E., Clementi, C., et al., *Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study*. *Reprod Toxicol* 2005;20:459.
146. Berard, A., et al., *First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage*. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2007. **80**(1): p. 18-27.
147. Bar-Oz, B., et al., *Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors*. *Clin Ther*, 2007. **29**(5): p. 918-26.
148. Cole, J.A., et al., *Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007. **16**(10): p. 1075-85.
149. Simon, G.E., M.L. Cunningham, and R.L. Davis, *Outcomes of prenatal antidepressant exposure*. *Am J Psychiatry*, 2002. **159**(12): p. 2055-61.
150. Hendrick, V., et al., *Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication*. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **188**(3): p. 812-5.

151. Casper, R.C., et al., *Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy*. J Pediatr, 2003. **142**(4): p. 402-8.
152. Einarson, T.R. and A. Einarson, *Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005. **14**(12): p. 823-7.
153. Rahimi, R., S. Nikfar, and M. Abdollahi, *Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials*. Reprod Toxicol, 2006. **22**(4): p. 571-5.
154. Chambers, C.D., et al., *Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn*. N Engl J Med, 2006. **354**(6): p. 579-87.
155. Mills, J.L., *Depressing observations on the use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy*. N Engl J Med, 2006. **354**(6): p. 636-8.

156. Hallberg, P., V. Odland, and V. Sjoblom, *Selective serotonin-reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn*. N Engl J Med, 2006. **354**(20): p. 2188-90; author reply 2188-90.
157. Reefhuis, J., S.A. Rasmussen, and J.M. Friedman, *Selective serotonin-reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn*. N Engl J Med, 2006. **354**(20): p. 2188-90; author reply 2188-90.
158. Wogelius, P., et al., *Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations*. Epidemiology, 2006. **17**(6): p. 701-4.
159. Burt, V., L. Miller, and A. Einarson, *SSRIs and birth defects*. Epidemiology, 2007. **18**(3): p. 410-1; author reply 412-3.
160. Kelly, M.B., K.L. Wisner, and M.D. Cornelius, *SSRIs and birth defects*. Epidemiology, 2007. **18**(3): p. 411-2; author reply 412-3.
161. Louik, C., et al., *First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects*. N Engl J Med, 2007. **356**(26): p. 2675-83.

162. Alwan, S., et al., *Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects*. N Engl J Med, 2007. **356**(26): p. 2684-92.
163. Cohen, L.S., et al., *Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine*. Biol Psychiatry, 2000. **48**(10): p. 996-1000.
164. Suri, R., et al., *The impact of depression and fluoxetine treatment on obstetrical outcome*. Arch Womens Ment Health, 2004. **7**(3): p. 193-200.
165. *NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Fluoxetine*. Ntp Cerhr Mon, 2004(13): p. i-III24.
166. Kallen, B., *Fluoxetine use in early pregnancy*. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2004. **71**(6): p. 395-6.
167. Zeskind, P.S. and L.E. Stephens, *Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior*. Pediatrics, 2004. **113**(2): p. 368-75.

168. Oberlander, T.F., et al., *Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(8): p. 898-906.
169. Misri, S. and K. Sivertz, *Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report*. Int J Psychiatry Med, 1991. **21**(2): p. 157-71.
170. Loughhead, A.M., et al., *Placental passage of tricyclic antidepressants*. Biol Psychiatry, 2006. **59**(3): p. 287-90.
171. Kallen, B., *Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004. **158**(4): p. 312-6.
172. Simpkins, J.W., et al., *Effects of prenatal exposure to tricyclic antidepressants on adrenergic responses in progeny*. Dev Pharmacol Ther, 1985. **8**(1): p. 17-33.
173. Nulman, I., et al., *Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(11): p. 1889-95.

174. Heinonen, O., Sloan, D., and Shapiro, S., *Birth defects and Drugs in Pregnancy*. 1977, Littleton, MA: PSG publishing.
175. Boshier, A., L.V. Wilton, and S.A. Shakir, *Evaluation of the safety of bupropion (Zyban) for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003. **59**(10): p. 767-73.
176. White, A.D. and E.B. Andrews, *The Pregnancy Registry program at Glaxo Wellcome Company*. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. **103**(2 Pt 2): p. S362-3.
177. Reiff-Eldridge, R., et al., *Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment*. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. **182**(1 Pt 1): p. 159-63.
178. Eldridge, R.R., et al., *Monitoring pregnancy outcomes following prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries and passive surveillance: a pharmaceutical company commitment*. *Prim Care Update Ob Gyns*, 1998. **5**(4): p. 190-191.

179. *Bupropion (amfebutamone): caution during pregnancy*. *Prescrire Int*, 2005. **14**(80): p. 225.
180. Chun-Fai-Chan, B., et al., *Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. **192**(3): p. 932-6.
181. Cole, J.A., et al., *Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007. **16**(5): p. 474-84.
182. Yaris, F., et al., *Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series*. *Reprod Toxicol*, 2004. **19**(2): p. 235-8.
183. Lennestål, R. and B. Kallen, *Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants*. *J Clin Psychopharmacol*, 2007. **27**(6): p. 607-13.
184. Mackay, F.J., et al., *Nefazodone in community use: the results of prescription-event monitoring*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 1999. **8**(4): p. 267-73.

185. Einarson, A., et al., *A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy*. Can J Psychiatry, 2003. **48**(2): p. 106-10.
186. Saks, B.R., *Treatment of depression, anxiety, and hyperemesis gravidarum in the pregnant patient. A report of 7 cases*. Arch Women Mental Health, 2001. **3**(4): p. 165-170.
187. Kesim, M., et al., *Mirtazapine use in two pregnant women: is it safe?* Teratology, 2002. **66**(5): p. 204.
188. Yaris, F., et al., *Use of polypharmacotherapy in pregnancy: a prospective outcome in a case*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2004. **28**(3): p. 603-5.
189. Djulus, J., et al., *Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes*. J Clin Psychiatry, 2006. **67**(8): p. 1280-4.
190. Shepard, T., *Catalog of teratogenic agents*. 1989, Baltimore MD: Johns Hopkins University Press.

191. Ferreira, E., et al., *Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates*. Pediatrics, 2007. **119**(1): p. 52-9.
192. Rohde, A., J. Dembinski, and C. Dorn, *Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy*. Arch Gynecol Obstet, 2003. **268**(3): p. 219-21.
193. Petrou, S., et al., *The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life*. Pediatrics, 2003. **112**(6 Pt 1): p. 1290-7.
194. Petrou, S., T. Sach, and L. Davidson, *The long-term costs of preterm birth and low birth weight: results of a systematic review*. Child Care Health Dev, 2001. **27**(2): p. 97-115.
195. McIntyre, R.S. and C. O'Donovan, *The human cost of not achieving full remission in depression*. Can J Psychiatry, 2004. **49**(3 Suppl 1): p. 10S-16S.
196. Stoudemire, A., et al., *The economic burden of depression*. Gen Hosp Psychiatry, 1986. **8**(6): p. 387-94.

197. Simon, G.E., *Social and economic burden of mood disorders*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(3): p. 208-15.
198. Sheehan, D.V., et al., *Evaluating the economic consequences of early antidepressant treatment discontinuation: a comparison between controlled-release and immediate-release paroxetine*. J Clin Psychopharmacol, 2004. **24**(5): p. 544-8.
199. Bennett, H.A., et al., *Depression during Pregnancy: Overview of Clinical Factors*. Clin Drug Investig, 2004. **24**(3): p. 157-79.
200. Buist, A.E., et al., *To screen or not to screen--that is the question in perinatal depression*. Med J Aust, 2002. **177 Suppl**: p. S101-5.
201. Steinberg, S.I. and F. Bellavance, *Characteristics and treatment of women with antenatal and postpartum depression*. Int J Psychiatry Med, 1999. **29**(2): p. 209-33.
202. Régie de l'assurance maladie du Québec, *Statistiques annuelles 2002*. 2003, Gouvernement du Québec: Québec.
203. Institut de la statistique du Québec, *La situation démographique au Québec: Bilan 2006*, Gouvernement du Québec.

204. Bérard, A., and A. Lacasse-Morris, *External validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database*. Soumis au *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 2008.
205. World Health Organization (WHO), *International Classification of Diseases, Ninth revision*. 1977, Geneva.
206. Levy, A.R., N.E. Mayo, and G. Grimard, *Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992*. *Am J Epidemiol*, 1995. **142**(4): p. 428-36.
207. Gouvernement du Québec. *Loi sur l'Institut de la Statistique du Québec*. 2007 [cited 2008; Available from: http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/I_13_011/I13_011.htm].
208. Vilain, A., et al., *Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008. **17**(4): p. 345-53.

209. Ofori, B., E. Rey, and A. Berard, *Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs*. Br J Clin Pharmacol, 2007. **64**(4): p. 496-509.
210. Martel, M.J., et al., *Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study*. BMJ, 2005. **330**(7485): p. 230.
211. Blais, L., et al., *Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma*. Thorax, 2007. **62**(4): p. 320-8.
212. Bérard, A., Blais, L., and Le Lorier, J. *Plateforme: Système de surveillance de l'utilisation des médicaments durant la grossesse*. in *RQRUM*. 2005. Montréal.
213. Bérard, A., Blais, L., and Le Lorier, J. *Plateforme: Système de surveillance de l'utilisation des médicaments durant la grossesse*. in *RQRUM*. 2006. Québec.
214. Bérard, A., Blais, L., and Le Lorier., J. *Plateforme: Système de surveillance de l'utilisation des médicaments durant la grossesse*. in *RQRUM*. 2007. Montréal.

215. Moussally, K., D., Oraichi, and A. Bérard., *Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors*. BJOG: British Journal of Obstetrics and Gynaecology, soumis le 1er avril 2008.
216. The Public Health Agency of Canada. *BC Reproductive Mental Health Program. "Best Practice Guidelines: Principles of Early Identification, Assessment, Treatment and Follow-up of Women with Mental Illness during and after Pregnancy" of 2003*. [cited 2006; Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/mh-sm/preg_dep_e.html].
217. Congenital malformations registry - 1996 Report [Department of health: Information for a healthy New York]. 1996 [cited 2007; Available from: <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cmr/1996/append2.htm>].
218. Kramer, M.S., et al., *A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age*. Pediatrics, 2001. **108**(2): p. E35.
219. Zou, G., *A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data*. Am J Epidemiol, 2004. **159**(7): p. 702-6.

220. Cooper, W.O., et al., *Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors*. N Engl J Med, 2006. **354**(23): p. 2443-51.
221. Barzi, F. and M. Woodward, *Imputations of missing values in practice: results from imputations of serum cholesterol in 28 cohort studies*. Am J Epidemiol, 2004. **160**(1): p. 34-45.
222. Minkler, M., E. Fuller-Thomson, and J.M. Guralnik, *Gradient of disability across the socioeconomic spectrum in the United States*. N Engl J Med, 2006. **355**(7): p. 695-703.
223. Rapport financier et statistique annuel, *Système Opérationnel et Financier informatisé (SOFI)*. 1997 - 2004.
224. Briggs, A. and A. Gray, *The distribution of health care costs and their statistical analysis for economic evaluation*. J Health Serv Res Policy, 1998. **3**(4): p. 233-45.
225. Haukoos, J.S. and R.J. Lewis, *Advanced statistics: bootstrapping confidence intervals for statistics with "difficult" distributions*. Acad Emerg Med, 2005. **12**(4): p. 360-5.

226. Barber, J. and S. Thompson, *Multiple regression of cost data: use of generalised linear models*. J Health Serv Res Policy, 2004. **9**(4): p. 197-204.
227. Dunn, G., et al., *Describing, explaining or predicting mental health care costs: a guide to regression models. Methodological review*. Br J Psychiatry, 2003. **183**: p. 398-404.
228. Koren, G., et al., *Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(5 Pt 1): p. 1190-4.
229. Koren, G. and A. Pastuszak, *Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester*. Teratology, 1990. **41**(6): p. 657-61.
230. Health Canada. *Health Canada advices of potential serious adverse effects of SSRIs and other antidepressants on newborns - [advisory]*. 2004 [cited; Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004_44_e.html].

231. Murphy, J.M., et al., *Depression and anxiety in relation to social status. A prospective epidemiologic study.* Arch Gen Psychiatry, 1991. **48**(3): p. 223-9.
232. Bakker, M.K., et al., *Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands.* BJOG, 2006. **113**(5): p. 559-68.
233. Kinney, D.K., et al., *Obstetrical complications in patients with bipolar disorder and their siblings.* Psychiatry Res, 1993. **48**(1): p. 47-56.
234. Cohen, L.S. and J.F. Rosenbaum, *Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine.* N Engl J Med, 1997. **336**(12): p. 872; author reply 873.
235. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Maternal vascularisation of the human placenta: does the embryo develop in a hypoxic environment?* Gynecol Obstet Fertil, 2001. **29**(7-8): p. 503-8.
236. Morrison, J.L., et al., *Effect of maternal fluoxetine administration on uterine blood flow, fetal blood gas status, and growth.* Pediatr Res, 2002. **51**(4): p. 433-42.

237. Dominguez, R.A. and P.J. Goodnick, *Adverse events after the abrupt discontinuation of paroxetine*. *Pharmacotherapy*, 1995. **15**(6): p. 778-80.
238. Paganini-Hill, A. and R.K. Ross, *Reliability of recall of drug usage and other health-related information*. *Am J Epidemiol*, 1982. **116**(1): p. 114-22.
239. Tilley, B.C., et al., *A comparison of pregnancy history recall and medical records. Implications for retrospective studies*. *Am J Epidemiol*, 1985. **121**(2): p. 269-81.
240. Van den Brandt, P.A., et al., *Comparison of questionnaire information and pharmacy data on drug use*. *Pharm Weekbl Sci*, 1991. **13**(2): p. 91-6.
241. West, S.L., et al., *Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information*. *Am J Epidemiol*, 1995. **142**(10): p. 1103-12.

242. Dominique Nancy. *Pas nées d'hier, les sages-femmes: l'humanisation des soins ne suffit pas à faire pencher la balance de leur côté*. 2003
[cited 2008; Le Forum:[Available from:
<http://www.iforum.umontreal.ca/Forum/ArchivesForum/2003-2004/030825/article2540.htm>.
243. De Jong van den Berg, L.T., et al., *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): p. 33-6.

ANNEXE 1 : CODES DE PROCEDURE OU DIAGNOSTIC EN LIEN AVEC
LA GROSSESSE

CODES DIAGNOSTIQUES LIÉS À LA GROSSESSE

236.1; 633.0 – 633.2; 633.8 – 639.6; 639.8 – 640.0; 640.8 – 641.3; 641.8 – 642.7; 642.9 – 643.2; 643.8 – 644.1; 644.9; 645.9; 646.0 – 648.9; 650.9 – 656.9; 657.9 – 658.4; 658.8 – 661.4; 661.9 – 662.3; 662.9 – 663.6; 663.8 – 664.5; 664.8 – 666.3; 666.9 – 667.1; 667.9 – 668.2; 668.8 – 669.9; 670.9 – 671.5; 671.8; 671.9; 672.9 – 673.3; 673.8 – 674.4; 674.8 – 675.2; 675.8 – 676.6; 676.8; 676.9; V220 – V222; V229 – V235; V238 – V242; V249; V270 – V277; V279 – V285; V288; V289; V300 – V399; V615 – V617.

CODES D'ACTES LIÉS À LA GROSSESSE

54, 63, 64, 81, 85, 86, 109, 310, 350, 433, 449, 679, 823, 824, 834, 861, 907 – 911, 913, 921, 923, 950, 951, 958, 984, 985, 6063, 6116, 6429, 6430, 6451, 6452, 6900 – 6951, 8198, 8192 – 8196, 8306, 8308, 8315, 8317 – 8319, 8472, 8685, 9138, 9156, 9157, 9166, 9167, 9300, 9959, 9970, 11010, 52065, 81012, 81022, 81182, 81192, 81432, 81462, 81920, 81930, 81940, 81950, 81980, 82674, 8282

ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE (VERSION FRANÇAISE)



Étude québécoise sur la grossesse, l'allaitement, et la santé de la mère et de l'enfant

Madame,

Vous avez choisi de remplir ce questionnaire qui s'intéresse à la santé durant la grossesse. Merci! Votre geste est très apprécié : il contribuera au mieux-être des femmes enceintes et des enfants ainsi qu'au progrès scientifique dans ce domaine.

Vous aurez besoin d'environ 10-20 minutes pour répondre à nos questions.

Attention! Les informations demandées portent sur la grossesse menant à la

naissance de votre enfant né en

seulement, ainsi que sur la période précédant cette grossesse.

Vous êtes la mère de jumeaux ou de triplets (jumelles ou triplettes)?
Les informations demandées dans ce questionnaire portent seulement
sur la grossesse menant à la naissance de vos enfants
nés cette année-là (année indiquée ci-dessus).

Nos questions ne portent pas sur vos autres grossesses
(si vous avez été enceinte plusieurs fois dans votre vie).

S'il vous plaît, veuillez également répondre en portant attention aux périodes de
temps spécifiées.

Pour toute information supplémentaire, vous pouvez communiquer avec nous
en composant le numéro suivant :

- de Montréal, le 514-345-4931, poste : 7780
- des autres régions le : 1-866-220-2654 (sans frais)

Nous serons heureux de vous répondre.

L'équipe de recherche vous remercie chaleureusement de votre geste!

Pour répondre, il est utile de bien faire attention aux périodes de temps spécifiées.

Vos habitudes de vie pendant la grossesse

1. Pratiquez-vous régulièrement (au moins 2 fois par semaine) **une ou des activités physiques**, et si oui, lesquelles?

(Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases)

Avant votre grossesse?

Non, aucune

Oui, la marche

Oui, la nage

Oui, le vélo

Oui, la gym

Oui, la danse (disco, salon et autres)

Oui, le jardinage

Oui, le yoga

Oui, autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

Pendant votre grossesse?

Non, aucune

Oui, la marche

Oui, la nage

Oui, le vélo

Oui, la gym

Oui, la danse (disco, salon et autres)

Oui, le jardinage

Oui, le yoga

Oui, autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

2. Avez-vous pris des multivitamines?

Avant votre grossesse?

- Non
- Oui, Centrum^{mc}
- Oui, Materna^{mc}
- Oui, acide folique
- Oui, autre(s) : _____

Pendant votre grossesse?

- Non
- Oui, Centrum^{mc}
- Oui, Materna^{mc}
- Oui, acide folique
- Oui, autre(s) : _____

3. Avez-vous utilisé des médicaments en vente libre? Ces produits ne nécessitent pas la prescription d'un médecin pour les acheter, comme par exemple *l'aspirine, les laxatifs, le sirop pour la toux, etc.*

Avant votre grossesse?

- Non
- Oui, chaque jour Lesquels? _____
- Oui, à l'occasion Lesquels? _____
- Je ne me souviens pas

Pendant votre grossesse?

- Non
- Oui, chaque jour Lesquels? _____
- Oui, à l'occasion Lesquels? _____
- Je ne me souviens pas

4. Avez-vous utilisé des produits de santé naturels avant, pendant ou après votre grossesse?

- Non
- Oui

Si oui, merci de compléter le tableau ci-après :

Produits naturels utilisés	Pendant l'année précédant cette grossesse	Pendant cette grossesse			Pendant l'année suivant cette grossesse
		1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Achillée millefeuille					
Actée à grappe noire					
Ail (Ex : Maxi-ail ^{mc})					
Luzerne					
Aloès					
Aubépine					
Bardane (Ex : Eliminéx ^{mc})					
Camomille					
Chardon-Marie					
Damiana					
Fenouil (Ex : Cellutab ^{mc})					
Fénu grec					
Gattilier (Ex : FemineX ^{mc})					
Genévrier					
Gingembre (Ex : Centrum performance ^{mc} ou Grivol Source Naturelle ^{mc})					
Ginseng					
Graines de lin					
Griffe du diable					
Guggulipid					
Hélios					
Herbe de St-Christophe					
Hydraste du Canada					
Igname sauvage					
Oligo-proanthocyanidines					
Orme rouge					
Ortie brûlante					
Réglisse					
Rotin					
Matricaire commune (ex. : Tanacet ^{mc})					
Menthe					
Menthe Pouliot					
Millepertuis					
Persil (contenu dans Maxi-ail ^{mc})					
Senné ou senosides (Ex : Senokot ^{mc})					
Safran d'Inde					
Seigle					
Souci					
Thé vert					
Trèfle rouge (Promensil ^{mc})					
Vinette					
Autre(s)					

5. Buvez-vous des **boissons contenant de la caféine**, comme le café, le thé, le Cola ou équivalent (Coke^{md}, Pepsi^{md}, etc.)?

Avant votre grossesse?

- Non
- Oui Si Oui, combien de tasses/verres en moyenne par semaine?
 _____ tasses/verres
- Je ne me souviens pas

Pendant votre grossesse?

- Non
- Oui Si Oui, combien de tasses/verres en moyenne par semaine?
 _____ tasses/verres
- Je ne me souviens pas

6. Fumiez-vous (des cigarettes ou des cigares) avant et pendant votre grossesse?

6.a) Avez-vous fumé **avant** votre grossesse?

- Non
- Oui, régulièrement
 - Je fumais tous les jours. Combien de cigarettes par jour en moyenne? _____ cigarettes/jour
 - Je fumais chaque semaine. Combien de cigarettes par semaine en moyenne? _____ cigarettes/semaine
- Oui, occasionnellement seulement

À quel âge avez-vous commencé à fumer? _____ ans

6.b) Avez-vous fumé pendant cette grossesse?

- Non
- Oui, mais j'ai arrêté de fumer pendant ma grossesse.

→ Quand avez-vous arrêté de fumer?

- Au 1^{er} trimestre de ma grossesse
- Au 2^{ème} trimestre de ma grossesse
- Au 3^{ème} trimestre de ma grossesse

→ Avez-vous utilisé quelque chose pour vous aider à arrêter la cigarette?

- Non
- Oui, j'ai utilisé des médecines douces (hypnose, acupuncture,...)
Lesquelles? _____
- Oui, j'ai utilisé des timbres de nicotine
- Oui, j'ai utilisé des médicaments (Zyban[™]) Lesquels? _____

J'ai utilisé des timbres ou des médicaments pour m'aider à arrêter de fumer :

- Au 1^{er} trimestre de ma grossesse
 - Au 2^{ème} trimestre de ma grossesse
 - Au 3^{ème} trimestre de ma grossesse
- Oui, j'ai utilisé quelque chose pour arrêter de fumer tout en continuant de fumer en même temps.

- Oui, j'ai fumé pendant ma grossesse.
 - J'ai fumé régulièrement
 - Je fumais tous les jours. Combien de cigarettes par jour en moyenne? _____ cigarettes/jour
 - Je fumais chaque semaine. Combien de cigarettes par semaine en moyenne? _____ cigarettes/semaine
 - Je fumais seulement à l'occasion

7. Avez-vous fumé au cours des 12 mois après votre grossesse?

- Non
- Oui, j'ai continué à fumer
- Oui, j'ai recommencé à fumer
- Oui, j'ai commencé à fumer
 - Et : Je fumais régulièrement
 - Je fumais tous les jours. Combien de cigarettes par jour en moyenne? _____ cigarettes/jour
 - Je fumais chaque semaine. Combien de cigarettes par semaine en moyenne? _____ cigarettes/semaine
 - Je fumais seulement à l'occasion

8. Pendant cette grossesse et après la naissance de votre enfant (de vos enfants si vous avez des jumeaux(elles)/triplets(ettes)), est-ce que votre conjoint ou une autre personne qui habitait avec vous et votre enfant fumait?

- Non Oui
- Si Oui, le conjoint ou la personne fumait régulièrement
- Si Oui, le conjoint ou la personne fumait à l'occasion

9. Avez-vous consommé des produits alcoolisés?

Avant cette grossesse?

- Non
- Oui Bière Vin Alcools forts
- Si oui, à l'occasion
- Si oui, régulièrement

Combien de boissons en moyenne par semaine? _____ bières
 _____ verres de vin
 _____ alcools forts

Pendant votre grossesse?

- Non
- Oui Bière Vin Alcools forts
- Si oui, à l'occasion
- Si oui, régulièrement

Combien de boissons en moyenne par semaine? _____ bières
 _____ verres de vin
 _____ alcools forts

10. Avez-vous consommé des drogues?**Durant l'année précédant votre grossesse?** Non Oui Drogues « douces » (ex : pot/marijuana) Drogues « dures » (ex : cocaïne) Si oui, à l'occasion Si oui, régulièrement

Combien de fois en moyenne par mois? _____ fois.

Pendant votre grossesse? Non Oui Drogues « douces » (ex : pot/marijuana) Drogues « dures » (ex : cocaïne) Si oui, à l'occasion Si oui, régulièrement

Combien de fois en moyenne par mois? _____ fois.

Votre santé et celle de votre (vos) enfant(s)

11. Combien **mesurez-vous** (votre taille) en _____ pieds ou en _____ cm?

12. Quel était votre **poids avant** de tomber enceinte en _____ Lb ou en _____ kg?

Je ne me souviens pas

13. Combien de **poids avez-vous pris pendant** cette grossesse : _____ Lb ou _____ kg?

Je ne me souviens pas

14. Quel âge aviez-vous lors de vos **premières menstruations** ? _____ ans.

15. **Durant l'année précédant votre grossesse, un médecin vous a-t-il dit que vous souffriez de...?** (*Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases*)

Infertilité

Anémie

Épilepsie

Infections transmises sexuellement
(chlamydia, gonorrhée, syphilis,...)

Asthme

Dépression

Hypertension

Anxiété

Hyperthyroïdisme

Autres problèmes de santé mentale

Hypothyroïdisme

Thrombophlébite (caillot)

VIH ou SIDA

Cancer (tous les genres)

Dyslipidémie

Diabète

Autre(s) → S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

Aucune maladie

Si vous avez coché la case Dépression et/ou Anxiété et/ou Autres problèmes de santé mentale, avez-vous eu recours à des antidépresseurs pour vous soigner?

Non

Oui

→ Si vous avez coché Oui, avez-vous continué à prendre vos antidépresseurs pendant la grossesse ?

Oui

Non → Pour quelle(s) raison(s) avez-vous interrompu vos antidépresseurs? *(Si nécessaire, cocher plusieurs cases)*

Conseils de mon médecin

Conseils d'un autre professionnel de la santé (ex : pharmacien/ne, sage-femme, ergothérapeute, etc...)

Conseils d'un centre spécialisé en tératologie (Ex : Motherisk, IMAGE)

Ma propre décision

Conseils famille/Ami (es)

Médias, journaux, revues

Autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser :

16. a) Pendant votre grossesse, un médecin vous a-t'il dit que vous souffriez de...?
(Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Épilepsie | <input type="checkbox"/> Infections transmises sexuellement (chlamydia, gonorrhée, syphilis,...) |
| <input type="checkbox"/> Asthme | <input type="checkbox"/> Dépression |
| <input type="checkbox"/> Anémie | <input type="checkbox"/> Anxiété |
| <input type="checkbox"/> Hyperthyroïdisme | <input type="checkbox"/> Autres problèmes de santé mentale |
| <input type="checkbox"/> Hypothyroïdisme | <input type="checkbox"/> Thrombophlébite |
| <input type="checkbox"/> Dyslipidémie | <input type="checkbox"/> Cancer (tous les genres) |
- Autre(s)→ S'il vous plaît, veuillez préciser : _____
- Aucune maladie

16.b) **Pendant** cette grossesse, avez-vous souffert des **complications suivantes** ? (Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Nausées et/ou vomissements Toxoplasmose
- Hyperémèse (Nausées et vomissements sévères entraînant l'hospitalisation)
- Diabète de grossesse Rhume/Grippe
- Rubéole Pré-éclampsie
- Hypertension de grossesse Infections vaginales
- Infections urinaires
- Contractions précoces (avant-terme)
- Autre(s) → S'il vous plaît, veuillez préciser : _____
- Aucune maladie

17. Est-ce que votre enfant - ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets - (année de naissance en 1^{ère} page) sont nés prématurément (moins de 37 semaines de grossesse complétées)?

- Non
- Oui Votre/vos bébé(s) sont nés à _____ semaines de grossesse.

18. Quel était le poids de votre bébé - ou vos bébés s'il s'agit de jumeaux, triplets - (année de naissance en 1^{ère} page) à la naissance?

Poids : _____ Lb ou en _____ kg?

Poids : _____ Lb ou en _____ kg?

Poids : _____ Lb ou en _____ kg?

19. Est-ce que votre enfant (ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) a **une ou plusieurs malformation(s) congénitale(s)?**

Non

Oui → Laquelle/lesquelles?

Votre enfant (ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) a été diagnostiqué de malformation(s) à l'âge de : _____ an(s).

20. Est-ce que votre enfant (ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) a déjà fréquenté **un centre de la petite enfance ou une garderie?**

Non

Oui

Si Oui, à partir de quel âge ? _____ mois.

21. Après la naissance de votre enfant (ou de vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) est-ce que votre médecin vous a dit que vous souffriez de **dépression post-partum** (dépression durant l'année suivant l'accouchement)?

Non

Oui

Si Oui, dans quelle période suivant la fin de votre grossesse avez-vous été diagnostiquée par votre médecin de dépression post-partum?

0 à 3 mois après votre grossesse 3 à 6 mois après votre grossesse

6 à 12 mois après votre grossesse ≥ 12 mois après votre grossesse

22. Avez-vous allaité (nourri au sein) votre enfant (ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux/ triplets) pendant la 1^{ère} année?

Non

Oui → Si Oui, combien de temps avez-vous allaité? _____ mois.

Vos grossesses antérieures

23. Avant la grossesse de l'enfant (ou de vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) dont l'année de naissance est indiquée en 1^{ère} page, avez-vous déjà été enceinte?

Non → S.v.p., passez directement à la question 30.

Oui → S.v.p., répondez à toutes les questions suivantes.

24. Combien de fois êtes-vous tombée enceinte avant cette grossesse? _____ fois.

25. Combien d'enfants avez-vous mis au monde avant cette grossesse?
_____ enfants.

26. Avant cette grossesse (année indiquée en 1^{ère} page), est-ce que vous avez accouché d'au moins un bébé prématuré (moins de 37 semaines de grossesse complétées)?

Non

Oui Combien de bébés prématurés avez-vous eu avant cette grossesse? _____ bébés

27. Avant cette grossesse, est-ce que vous avez accouché d'au moins un bébé de moins de 2,5 kilogrammes ou 5,5 livres à la naissance?

Non

Oui Combien de bébés de petit poids à la naissance avez-vous eu avant cette grossesse? _____ bébés

28. Avant cette grossesse, certains de vos enfants avaient-ils des malformations congénitales?

Non

Oui Laquelle/lesquelles?

Votre/vos enfant(s) a été diagnostiqué de malformation(s)

à l'âge de : _____ an(s) ?

29. **Avant** cette grossesse, avez-vous déjà perdu un enfant à la naissance
(enfant mort-né)?

Non

Oui

30. **Avant** cette grossesse, vous est-il déjà arrivé de faire une fausse couche?

Non

Oui → Cela vous est-il arrivé plusieurs fois?

Non, une seule fois

Oui, cela m'est arrivé _____ fois.

31. **Avant** cette grossesse, aviez-vous déjà eu recours à un avortement pour des
raisons génétiques (cas de trisomie par exemple)?

Non

Oui → Cela vous est-il arrivé plusieurs fois?

Non, une seule fois

Oui, cela m'est arrivé _____ fois.

Pour quelle(s) raison(s) médicale(s)?

Renseignements complémentaires

32. Quel niveau d'éducation aviez-vous complété au moment de votre grossesse?

Secondaire 1 & 2

Secondaire 3, 4, 5

CEGEP (collège)

Université

Autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

33. Vous considérez-vous comme... ?

Caucasienne/Blanche Hispanique

Noire Autochtone

Asiatique Autre(s), s.v.p. précisez : _____

34. Pendant votre grossesse, viviez-vous...?

Seule

En couple (mariée ou avec conjoint de fait)

Autre(s), s.v.p. précisez : _____

35. Quelle était votre occupation pendant votre grossesse?

- Étudiante
- Employée
- Travailleuse autonome ou propriétaire
- Sans emploi rémunéré ou prestataire de l'assistance sociale
- Autre(s), s.v.p. précisez : _____

36. Quel était votre revenu annuel familial* avant de payer les impôts l'année où vous avez accouché de cet (ou de ces enfants)?

- \$18 000 ou moins par année
- \$18 001 - \$ 30 000 par année
- \$ 30 001 - \$ 46 000 par année
- \$ 46 001 - \$ 67 000 par année
- \$ 67 001 et plus par année

**familial : incluant vous et votre mari ou conjoint de fait s'il y a lieu.*

37. Accepteriez-vous de nous donner les renseignements suivants :

Votre nom : _____ Votre prénom : _____

Numéro de téléphone : _____

Encore merci d'avoir pris le temps de compléter ce questionnaire.
Veuillez nous le retourner avec votre formulaire de consentement signé dans l'enveloppe pré-adressée et préaffranchie qui vous a été envoyée.

ANNEXE 3 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (VERSION
FRANÇAISE)

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (4 mars 2005)

Étude

'Habitudes de vie durant la grossesse – Impact sur la mère et l'enfant'

CHERCHEUR PRINCIPAL : Anick Bérard, Ph.D.

COLLABORATEURS : Évelyne Rey, MD
Lucie Blais, PhD
Richard Tremblay, PhD

BUT DE L'ÉTUDE

L'objectif de cette étude est de quantifier l'impact des habitudes de vie durant la grossesse sur la mère et l'enfant.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Vous avez été sélectionnée de manière aléatoire, à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec, pour participer à cette étude portant sur la grossesse. Cette étude consiste à répondre à un questionnaire qui vous sera envoyé par la poste et de nous le retourner dans une enveloppe pré-adressée et pré-timbrée. Les questions se rapportent à une de vos grossesses qui sera identifiée dans le questionnaire par l'âge que vous aviez au moment de la grossesse. Votre grossesse a été identifiée de façon aléatoire à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Vos réponses nous permettra de recueillir des renseignements sur les modes de vie des mères durant la grossesse. Le questionnaire prend environ 10 minutes à remplir.

Nous vous demandons également la permission de jumeler vos réponses au questionnaire à votre dossier médical présent dans les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec ainsi qu'à celui de votre enfant. Le jumelage des informations se fera avec le lien entre votre adresse postale et votre numéro d'identification brouillé que la Régie de l'assurance maladie nous a donné. Ceci nous permettra de faire un lien entre les habitudes de vie durant la grossesse et le bien-être de la mère et de l'enfant. Ceci se fera de manière confidentielle et seulement l'équipe de recherche aura accès aux liens questionnaires/données RAMQ. Les liens questionnaires/données RAMQ seront

gardés sous clés dans le laboratoire de recherche du Dr. Anick Bérard, chercheuse principale. Le fichier de données qui sera analysé contiendra que les numéros d'identification brouillés qui ne permettront pas de vous identifier ou d'identifier votre enfant.

Cette étude se fait à l'Hôpital Ste-Justine et inclus 5,000 femmes dans la province de Québec qui ont eu une grossesse entre 1998 et 2002.

RISQUES POTENTIELS

Il n'y a aucun risque potentiel associé à cette étude. Le seul inconvénient, s'il en est, sera de consacrer quelques minutes de votre temps pour compléter le questionnaire.

BIENFAITS POTENTIELS

Il n'y a pas de bienfait personnel relié à cette étude. Par contre la réalisation de l'étude permettra d'établir un lien entre les habitudes de vie durant la grossesse et le bien-être des mères et des enfants. À la suite de l'étude, nous pourrons alors mettre sur pieds des interventions qui augmenteront le bien-être de la mère durant la grossesse et de l'enfant.

COMPENSATION

\$5.00 vous sera remis en compensation pour le temps passé à compléter le questionnaire.

CONFIDENTIALITÉ DES DOSSIERS

Toute l'information que vous nous transmettez demeurera confidentielle et sera gardé sous clé pendant 10 ans dans le laboratoire de recherche du Dr. Anick Bérard, chercheur principal et chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital Ste-Justine. Les données seront accessibles par les membres de l'équipe de recherche seulement. En aucun moment votre identité ne sera révélée. Cependant, les résultats de cette étude pourront être publiés dans des revues scientifiques et/ou rapports publics. Dans de tels cas, les renseignements seront traités de façon confidentielle.

RESPONSABILITÉ DES CHERCHEURS

En signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits prévus par la loi. De plus, vous ne libérez pas les investigateurs de leur responsabilité légale et professionnelle advenant une situation qui vous causerait préjudice.

PARTICIPATION VOLONTAIRE/DROIT D'ABANDONNER L'ÉTUDE

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à tout moment en faisant connaître votre décision à l'équipe de recherche. Votre refus de participer à l'étude ou de vous y soustraire n'entraînera pour vous aucune conséquence défavorable.

INFORMATION ADDITIONNELLE

Si vous avez besoin d'aide pour remplir le questionnaire, contactez Madame Élodie Ramos, membre de l'équipe de recherche du Dr. Anick Bérard, chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital Ste-Justine [REDACTED].
Si vous désirez obtenir plus de renseignements concernant l'étude, vous pouvez également contacter le Dr Anick Bérard, chercheure principale à l'Hôpital Ste-Justine au [REDACTED].

Pour tout renseignement sur vos droits à titre de participant à ce projet de recherche, vous pouvez contacter la conseillère à la clientèle de l'Hôpital Ste-Justine au (514) 345-4749.

ANNEXE 4 : APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DU CHU
SAINTE-JUSTINE

ANNEXE 5 : AUTORISATION DE LA CAI DU QUEBEC



**Commission d'accès
à l'information
du Québec**

Siège social
575, rue St-Amable, bureau 1.10
Québec (Québec) G1R 2G4
Téléphone: (418) 528-7741
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal
480, boul. St-Laurent, bureau 501
Montréal (Québec) H2Y 3Y7
Téléphone: (514) 873-4196
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 5 avril 2004

Madame Anick Bérard
Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine
3175, Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5

N/Réf. : 04 02 16

Madame,

Nous avons bien reçu votre demande d'autorisation d'obtenir, pour votre étude portant sur les déterminants d'utilisation et d'arrêt de médicaments durant la grossesse et l'impact que cela aura sur la mère et le nouveau-né, communication de renseignements nominatifs détenus par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Après étude de cette demande et conformément à l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*, nous vous autorisons à recevoir du MSSS, de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) à titre de mandataire du MSSS et de la RAMQ les renseignements nominatifs suivants :

- de la RAMQ, pour chaque femme qui a eu au moins un code d'actes ou un diagnostic relié à la grossesse (liste à l'annexe 1) entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2002 et qui a été couverte par la RAMQ pour ses médicaments pendant les 12 mois qui ont précédé la date du premier code d'actes ou diagnostic relié à la grossesse et pendant les 6 mois qui ont suivi cette date, ainsi que pour tous les bébés nés de ces

femmes entre le 1^{er} janvier 1998 et le 30 septembre 2003, les renseignements énumérés à l'annexe 2, et ce, pour la période entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003;

Pour les fins de la recherche, la Commission comprend que la RAMQ transférera au MSSS les numéros d'assurance maladie (NAM) non brouillés et brouillés des femmes identifiées au paragraphe précédent et de leurs nouveau-nés.

- **du MSSS**, à partir du fichier Med-Echo, pour les femmes et les nouveau-nés pour lesquels un NAM non brouillé et un NAM brouillé ont été communiqués par la RAMQ, les renseignements énumérés à l'annexe 3, et ce, pour la période entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003; seul le NAM brouillé sera transmis au chercheur;

Pour les fins de la présente recherche, la Commission comprend que la RAMQ transférera également au mandataire du MSSS, soit l'ISQ, les NAM brouillés des femmes identifiées au paragraphe précédent et de leurs nouveau-nés ainsi que le nom et le prénom de la mère, la date de naissance de la mère et la date de naissance des bébés.

- **de l'ISQ**, à titre de mandataire du MSSS, à partir du Registre des événements démographiques, pour les femmes et les nouveau-nés pour lesquels un NAM brouillé ainsi que le nom et le prénom de la mère, la date de naissance de la mère et la date de naissance des bébés ont été communiqués par la RAMQ, les renseignements énumérés à l'annexe 4, et ce, pour la période entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003; seul le NAM brouillé sera transmis au chercheur.

Cette autorisation est cependant assortie des conditions suivantes que vous devez respecter :

- vous devez assurer la confidentialité des renseignements nominatifs que vous recevrez;
- vous devez faire signer un engagement à la confidentialité aux membres de l'équipe de recherche qui n'ont pas signé le formulaire de demande



**Commission d'accès
à l'information
du Québec**

Siège social
575, rue St-Amable, bureau 1.10
Québec (Québec) G1R 2G4
Téléphone: (418) 528-7741
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal
480, boul. St-Laurent, bureau 501
Montréal (Québec) H2Y 3Y7
Téléphone: (514) 873-4196
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 21 décembre 2005

Madame Anick Bérard
Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine
3175, côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5

N/Réf. : 05 18 82 (05 03 12, 04 02 16)

Madame,

Tel que demandé, nous avons procédé à une nouvelle analyse de votre requête visant à obtenir de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) les nom, prénom et adresse complète de 10 000 sujets ayant été répertoriés dans le cadre de votre étude portant sur les déterminants d'utilisation et d'arrêt de médicaments durant la grossesse et l'impact que cela aura sur la mère et le nouveau-né.

Nous comprenons que ces renseignements sont nécessaires puisque l'analyse a démontré que certaines variables importantes dans ce genre d'étude n'étaient pas présentes dans les fichiers administratifs de la RAMQ et que vous deviez donc procéder à une nouvelle étape, laquelle consiste à transmettre un questionnaire par la poste à 10 000 sujets choisis parmi ceux déjà répertoriés.

Après avoir procédé à un nouvel examen de votre demande, nous vous autorisons à recevoir de la RAMQ les nom, prénom et adresse complète des 10 000 sujets pour lesquels vous transmettez à la RAMQ le numéro d'assurance maladie (NAM) brouillé reçu à la suite de l'autorisation initiale de la Commission d'accès à l'information (Commission).

Nous comprenons qu'afin de vous permettre de jumeler ces renseignements avec ceux reçus lors de la demande initiale, la RAMQ vous transmettra un fichier

ANNEXE 6 : DOSES RECOMMANDEES PENDANT LA GROSSESSE

Traitement pharmacologique de la dépression majeure pendant la période de gestation			
Classe	Dose initiale en mg	Dose maximale en mg	Catégorie selon la FDA
Antidépresseurs tricycliques			
Amitriptyline	25 – 75	300	D
Clomipramine	25 – 75	300	C
Désipramine	25 – 75	300	C
Doxépine	25 – 75	300	C
Imipramine	25 – 75	300	D
Nortriptyline	10 – 40	200	D
Trimipramine	25 – 75	300	C
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine			
Fluoxétine	10	80	B
Fluvoxamine	50	300	C
Citalopram	10	60	C
Paroxétine	10	60	B
Sertraline	50	225	B
Autres antidépresseurs			
Bupropion	100	300	B
Maprotiline	30	225	B
Néfazodone	100	600	C
Trazodone	75	600	C
Venlafaxine	75	225	C
Référence : http://www.bcwomens.ca/NR/rdonlyres/43977852-2165-4E43-A108-B9B4458F25D1/12481/ReproductiveMentalHealthGuideline4DepressionJan200.pdf			

ANNEXE 7 : ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE
L'EDITEUR

ANNEXE 8 : AUTORISATION DE DÉPÔT SOUS FORME D'ARTICLES