

Page de garde

Université de Montréal

Utilisation de médicaments durant la grossesse et l'allaitement:
données d'un centre d'information sur les tératogènes.

par

Marie-Pierre Gendron

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de M.Sc.

en Sciences Pharmaceutiques

option Médicament et santé des populations

Juin 2011

© Marie-Pierre Gendron, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Utilisation de médicaments durant la grossesse et l'allaitement :
données d'un centre d'information sur tératogènes.

Présenté par :

Marie-Pierre Gendron

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Jean Lachaine, Ph.D., président(e)-rapporteur(e)

Anick Bérard, Ph.D., directrice de recherche

Caroline Morin, B.Pharm., M.Sc, membre du jury

Sylvie Perreault, B.Pharm., Ph.D., représentante du doyen de la FES

Résumé français

Les centres d'information sur les tératogènes (CIT) fournissent aux professionnels de la santé ainsi qu'au public de l'information sur les risques et bienfaits associés à l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Le Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) du CHU Sainte-Justine (Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine) au Québec, est un CIT qui offre depuis 1997 un service téléphonique d'information gratuit aux professionnels de la santé.

Deux études ont été réalisées à partir des appels reçus au Centre IMAGE. La première étude a été réalisée sur l'ensemble des appels reçus entre janvier 2004 et avril 2007 au sujet de femmes qui prenaient ou envisageaient prendre un médicament durant la grossesse ou l'allaitement. Les objectifs de cette étude visaient à déterminer les classes de médicaments les plus fréquentes ainsi que les indications d'utilisation et les déterminants d'un appel à leur sujet (caractéristiques maternelles associées).² Les antidépresseurs, les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les benzodiazépines et les antipsychotiques sont les classes de médicaments qui correspondaient aux plus grands nombres d'appels. Cela porte à croire que pour ces classes de médicaments, il existe chez les professionnels de la santé un besoin d'information en ce qui concerne les risques et bienfaits de leur utilisation durant la grossesse et l'allaitement. La dépression représentait une des trois indications les plus prévalentes chez les femmes qui prenaient ou désiraient prendre des antidépresseurs, des benzodiazépines ou des anti-psychotiques durant la grossesse ou l'allaitement. Le

tabagisme était associé à l'utilisation des antidépresseurs et des anti-psychotiques durant la grossesse, ainsi qu'à un appel au sujet des anti-inflammatoires durant l'allaitement. La deuxième étude a été réalisée sur l'ensemble des appels reçus entre janvier 2003 et mars 2008. Cette étude visait à déterminer l'impact des avis émis par Santé Canada concernant les risques de l'exposition aux antidépresseurs durant la grossesse et celui concernant le retrait du rofécoxib, sur le nombre d'appels reçus à IMAGE.³ L'analyse des séries temporelles du nombre hebdomadaire d'appels reçus a révélé que l'avis de Santé Canada sur les risques de malformations cardiaques associés à l'utilisation de la paroxétine lors du premier trimestre de la grossesse a généré une augmentation statistiquement significative, soudaine et permanente du nombre d'appels reçus à IMAGE au sujet des antidépresseurs.

Ces études permettent de mieux comprendre le besoin d'information des professionnels de la santé sur les risques et bienfaits de l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement.

Mots-clés: CIT (Centre d'information sur les tératogènes), Grossesse, Allaitement, Médicaments, Indications, Déterminants, Séries temporelles, Avis de Santé Canada.

Résumé anglais

Teratogen Information Services (TIS) are giving information on the risks and benefits associated with medication use during pregnancy and lactation, to the health care providers and the public. IMAGE Center at the CHU Sainte-Justine in Quebec is a TIS which providing since 1997 a free telephone information service to the health care providers.

Two studies were conducted using the calls received at IMAGE Center. The first study included all the calls received between January 2004, and April 2007, concerning women who used or expected to use medication during pregnancy or lactation. The objectives of this study aimed to identify the most frequent medication classes, the indications of use, and the predictors of a call concerning them (associated maternal characteristics).² Antidepressants, anti-inflammatory drugs, antibiotics, benzodiazepines, and anti-psychotics represented the medication classes with the greater amount of calls. These results rise to the possibility that more information about the risks and benefits associated with the use of these medication classes during pregnancy and lactation is needed by the health care providers. Depression was in the top three of the most prevalent indications of use for the antidepressants, benzodiazepines, and anti-psychotics. Smoking was associated with the use of antidepressants and anti-psychotics during pregnancy, and with a call concerning the anti-inflammatory drugs during lactation. The second study included all the calls received between January 2003, and March 2008. This study aimed to identify the impact of the Health Canada

(HC) warnings, concerning the risks of antidepressant use during pregnancy, and related to the rofecoxib market withdrawal, on the number of calls received to IMAGE.³ Time series of the weekly number of calls received demonstrated that the Health Canada warning on the risk of cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy generated a statistically significant abrupt and permanent increase of the calls received at IMAGE about the antidepressants.

These studies ensure to better understand the information need of the health care providers concerning the risks and benefits of medication use during pregnancy and lactation.

Keywords: TIS (Teratology Information Service), Pregnancy, Lactation, Medications, Indications, Predictors, Time series, Health Canada warning.

Table des matières

Résumé français	iii
Résumé anglais	v
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures	xii
Liste des abréviations.....	xiv
Remerciements.....	xvii
1. Introduction.....	1
1.1 Problématique	1
1.2 Objectifs.....	3
1.2.1 Objectifs principaux	3
1.2.2 Objectifs spécifiques	4
2. Recension de la littérature.....	6
2.1 Utilisation générale des médicaments durant la grossesse et l'allaitement.	6
2.2 Classes de médicaments faisant fréquemment l'objet d'appels dans les CIT.	7
2.2.1 Antidépresseurs	8
2.2.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	11
2.2.3 Benzodiazépines	14
2.2.4 Antibiotiques	17
2.2.5 Antipsychotiques	20
2.3 Population source: la banque de données du Centre IMAGE	24
2.3.1 Historique du Centre IMAGE	24
2.3.2 IMAGeNet©	25
2.3.3 La Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP)	27
2.3.4 MedDRA	30

2.3.5	Fonctionnement du Centre IMAGE	31
2.4	Avis de Santé Canada sur les risques de l'utilisation des médicaments. 32	
2.4.1	Évaluation et communication des risques de l'utilisation des médicaments au Canada	32
2.4.2	Avis de Santé Canada à l'étude	37
2.4.3	Impact des avis sur les services de santé	40
2.5	Conclusion de la revue de littérature	41
3.	Méthodologie	43
3.1	Étude des médicaments les plus fréquemment rapportés au Centre IMAGE	43
3.1.1	Population à l'étude	43
3.1.2	Devis de l'étude	46
3.1.3	Variables	47
3.1.4	Analyses statistiques	50
3.2	Étude de l'impact des avis de Santé Canada sur le nombre d'appels reçus au Centre IMAGE.....	52
3.2.1	Population à l'étude	52
3.2.2	Devis de l'étude	53
3.2.3	Variables	53
3.2.4	Analyses statistiques	54
3.3	Pertinence de la recherche	61
3.4	Considération éthique et formulaire de consentement.....	62
4.	Résultats.....	63
4.1	Health care providers' requests to Teratogen Information Services on medication use during pregnancy and lactation.....	63
4.1.1	Informations sur l'article	63
4.1.2	Introduction	67
4.1.3	Méthodologie	68
4.1.4	Résultats	72
4.1.5	Discussion	82
4.1.6	Conclusion	86

4.2	Do Warnings and Market Withdrawals Have an Impact on the Number of Calls to Teratogen Information Services?	88
4.2.1	Informations sur l'article	88
4.2.2	Introduction	91
4.2.3	Méthodologie	94
4.2.4	Résultats	97
4.2.5	Discussion	102
4.2.6	Conclusion	105
5.	Discussion.....	107
5.1	Interprétation des résultats	107
5.2	Avantages et limitations: Étude des médicaments les plus fréquemment rapportés au Centre IMAGE.....	113
5.2.1	Avantages	113
5.2.2	Limitations - Validités interne et externe	114
5.3	Avantages et limitations: Étude de l'impact des avis de Santé Canada sur les appels reçus au Centre IMAGE.....	121
5.3.1	Avantages	121
5.3.2	Limitations - Validités interne et externe	122
6.	Conclusion	127
7.	Bibliographie.....	129
8.	Annexes.....	I
	Annexe I : Tableau résumé de l'étude	I
	Annexe II: Données préliminaires	II
	Annexe III : Modèles de régression logistique additionnels (Données non publiés)IV	

Liste des tableaux

Tableau 1: Premier niveau de la classification ATC	28
Tableau 2: Code AHFS des principales classes de médicaments faisant fréquemment l'objet d'une demande dans les CIT	29
Tableau 3: Informations les plus utiles au sujet de l'innocuité des produits de santé, selon les répondants de la consultation sur MedEffet, effectuée en 2005, par la DGPSA de Santé Canada.....	34
Tableau 4: Réorganisation des indications de l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse à partir des termes MedDRA rapportés	48
Tableau 5: Characteristics of pregnant and lactating women for whom the HCP called the IMAGE center during 2003-2007	73
Tableau 6: Most frequent medication classes inquired to IMAGE by HCP according to the AHFS, and the ATC classifications	75
Tableau 7: Most frequent indications for the top six medication classes reported to IMAGE during pregnancy and lactation	77
Tableau 8: Predictors of information requests to IMAGE for antidepressants, antibiotics, and antipsychotics during pregnancy	80
Tableau 9: Predictors of information requests to IMAGE for antidepressants, antibiotics, contraceptives and gastro-intestinal drugs during lactation	81
Tableau 10: Characteristics of women included in time-series analysis (N=39 559).....	98

Tableau 11: Mean rates of calls received by IMAGE 3 months before, and after antidepressant warnings, and rofecoxib withdrawal.....	99
Tableau 12: Mean rates of calls received by IMAGE 6 months before, and after antidepressant warnings, and rofecoxib withdrawal.....	99
Tableau 13: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet de l'utilisation des benzodiazépines durant la grossesse.....	IV
Tableau 14: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet des anti-inflammatoires durant la grossesse	V
Tableau 15: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet des agents gastro-intestinaux durant la grossesse.....	VI
Tableau 16: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet des anti-inflammatoires durant l'allaitement	VII
Tableau 17: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet des agents anti-histaminiques durant l'allaitement.....	VII

Liste des figures

<i>Figure 1: Logo du Centre IMAGE</i>	24
<i>Figure 2: Arborescence de MedDRA</i>	31
<i>Figure 3: Arbre décisionnel dans le choix du document de communication des risques</i>	36
<i>Figure 4: Observation des moyennes mobiles obtenues à partir des appels reçus à IMAGE en fonction du temps dans les trois groupes d'appels étudiés</i>	57
<i>Figure 5: Corrélogrammes utilisés dans l'identification des modèles ARIMA</i>	58
<i>Figure 6: Représentations graphiques de l'estimation des paramètres lors de l'analyse des séries temporelles interrompues</i>	60
<i>Figure 7: Impact of the two warnings on antidepressant use during pregnancy, and the rofecoxib withdrawal on the total number of calls (n = 61 505)</i>	100
<i>Figure 8: Impact of the two warnings on antidepressant use during pregnancy on the number of calls to IMAGE regarding antidepressant exposures during gestation or lactation (n = 8 061 calls)</i>	101
<i>Figure 9: Impact of the rofecoxib market withdrawal on the number of calls to IMAGE regarding anti-inflammatory drug exposures during pregnancy or lactation (n= 3 521 calls)</i>	102
<i>Figure 10: Profil du nombre total de demandes d'information reçues au Centre IMAGE selon l'exercice financier</i>	II
<i>Figure 11: Profil du nombre de demandes d'information reçues au Centre IMAGE par type de demandeurs</i>	II

*Figure 12: Répartition des types de demandes d'information reçues au Centre
IMAGe en 2004-2005, n = 8468* III

*Figure 13: Principales classes de médicaments faisant l'objet d'une demande
d'information au Centre IMAGe en 2004-2005*..... III

Liste des abréviations

AHFS: American Hospital Formulary Service

AIC: Critère de Akaike; Akaike Information Criterion

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

APPROVe: Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX[®]

ARIMA: Moyenne mobile intégrée autorégressive; Auto-Regressive Integrated Moving Average

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

BDPP: Base de données sur les produits pharmaceutiques

CER: Comité d'éthique à la recherche

CHU Sainte-Justine: Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

CIH: Conférence Internationale sur l'Harmonisation

CIT; TIS: Centre d'information sur les tératogènes; Teratology Information Service

Coxibs: Inhibiteurs COX-2 sélectifs

DGPSA: Direction générale des produits de santé et des aliments du Canada

EJCP: European Journal of Clinical Pharmacology

EMA: European Medical Evaluation Agency

FAC: Fonctions d'autocorrélations

FACP: Fonctions d'autocorrélations partielles

FDA: Food and Drug Administration

GE: Grossesse exposée

GEE: Équations Généralisées d'Estimation; Generalised Estimating Equations

GNE: Grossesse non exposée

GPRD: General Practice Research Database

GRUM: Groupe de Recherche sur l'Utilisation du Médicaments

GSK : GlaxoSmithKline Inc.

HPPN: Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-née

HR: Hazard ratio

IC 95%: Intervalle de confiance à 95%

Coxibs: Inhibiteurs de l'enzyme cyclooxygénase-2

IMAGE: Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse

IMAO: Inhibiteurs de la monoamine oxydase

IMC: Indice de masse corporelle

ISPE: International Society for Pharmacoepidemiology

ISQ: Institut de Statistiques du Québec

IRSN: Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine

ISRS: Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities

MHRA: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

MSSO: Maintenance and Support Services Organization

NEJM: New England Journal of Medicine

RAMQ: Régie de l'assurance maladie du Québec

RC/OR: Ratio de cotes; Odds Ratio

RQRUM: Réseau Québécois de Recherche sur l'Utilisation des Médicaments.

RR: Risque relative; Risk ratio

SAPT: Stratégie d'accès aux produits thérapeutiques

SBC: Critère de Schwartz; Schwartz Bayesian Criterion

WHO-ART: Terminologie sur les effets indésirables des médicaments de
l'Organisation mondiale de la santé

Remerciements

Mes remerciements les plus sincères à ma directrice de recherche Anick Bérard Ph.D. Je tiens également à remercier Odile Sheehy M.Sc., Brigitte Martin B.Pharm., M.Sc. et Driss Oraichi Ph.D. Merci à mes amis et ma famille, au personnel du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, ainsi qu'aux organismes subventionnaires suivant :

- La Fondation du CHU Sainte Justine et la Fondation des étoiles
- La Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal, pour le Prix Sanofi-Aventis.
- La Fondation Canadienne pour l'Innovation (FCI) pour le financement de l'infrastructure de recherche IMAGE.

Finalement, je remercie grandement les membres de mon jury de mémoire.

1. INTRODUCTION

1.1 Problématique

Les centres d'information sur les tératogènes (CIT) répondent aux demandes d'information du public et des professionnels de la santé sur les risques et bienfaits de l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement. En effet, les professionnels de la santé qui traitent ces femmes ont souvent besoin d'information ou d'un second avis afin de discuter des diverses possibilités de traitement avec leurs patientes. Les femmes sont fréquemment exposées aux médicaments durant la grossesse et l'allaitement. D'abord, l'augmentation de l'âge moyen de procréation amène les femmes à consommer davantage de médicaments pour traiter des conditions chroniques.^{4,5} De plus, puisque 50% des grossesses ne sont pas planifiées, un grand nombre de femmes de tous les âges apprennent qu'elles sont enceintes alors qu'elles utilisaient un médicament.^{6,7,8} Il s'agit d'une information importante à considérer pour les professionnels de la santé puisque les changements physiologiques qui surviennent lors de la grossesse influencent l'absorption, la distribution et l'élimination des médicaments.⁹ Durant l'allaitement, les professionnels de la santé peuvent également se questionner sur les taux de transfert des médicaments dans le lait maternel. Cependant, peu de données cliniques et des données épidémiologiques parfois multiples et/ou contradictoires sur les risques et bienfaits de l'utilisation des médicaments sont disponibles chez ces populations. Ceci est en partie explicable par la problématique éthique entourant la participation des femmes enceintes et qui allaitent aux études cliniques avant la mise en marché des médicaments.^{10,11,12}

Pourtant parallèlement à la découverte de nouveaux tératogènes,^{13,14,15} il a été démontré que l'arrêt de certains médicaments durant la grossesse peut entraîner des risques pour la mère et l'enfant.^{16,17} Le Centre IMAGE est le seul CIT au Québec. Il s'adresse plus particulièrement aux professionnels de la santé. Les appels reçus à IMAGE permettent donc de cibler plus précisément ce besoin d'information, c'est-à-dire d'identifier les classes de médicaments qui font le plus souvent l'objet d'une demande d'information de la part des professionnels de la santé, les raisons ou conditions médicales qui entraînent l'utilisation de ces classes par les patientes enceintes et qui l'allaitent et les caractéristiques maternelles associées à un appel concernant ces classes. Les résultats obtenus peuvent en partie être expliqués par les récents avis émis par Santé Canada concernant les risques de l'exposition aux antidépresseurs durant la grossesse et le retrait du rofécoxib, un des événements marquants de la scène pharmaceutique dans les dernières années. Depuis décembre 2003, l'informatisation des données générées par les appels reçus à IMAGE à l'aide du logiciel IMAGE^{Net}© offre la possibilité d'étudier le besoin d'information des professionnels de la santé québécois. L'analyse des appels reçus au Centre IMAGE pourrait ainsi permettre d'identifier les classes de médicaments où il y a de l'incohérence, un manque de données probantes ou même un trop grand nombre d'études pouvant rendre complexe ou contradictoire l'information publiée sur les risques et bienfaits de l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement.

1.2 Objectifs

1.2.1 Objectifs principaux

A) Cette première étude vise, à partir des appels reçus par les professionnels de la santé à IMAGE entre le 1^{er} janvier 2004 et le 30 avril 2007, à :

1. Identifier les classes de médicaments faisant le plus souvent l'objet d'une demande d'information durant la grossesse et l'allaitement.
2. Identifier les raisons de l'utilisation des classes de médicaments les plus souvent demandées durant la grossesse et l'allaitement.
3. Identifier les déterminants d'appel des classes de médicaments les plus souvent demandées durant la grossesse et l'allaitement.

B) Cette deuxième étude vise, à partir des appels reçus à IMAGE entre le 1^{er} décembre 2003 et le 29 mars 2008, à :

1. Déterminer l'impact des avis de Santé Canada concernant l'exposition aux antidépresseurs durant la grossesse (Avis #1 Paroxétine et Avis #2 Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et autres nouveaux antidépresseurs)^{18,19} sur le nombre d'appels reçus.

2. Déterminer l'impact de l'avis de Santé Canada annonçant le retrait du VIOXX® (rofécoxib (Avis #3))²⁰ sur le nombre d'appels reçus.

1.2.2 Objectifs spécifiques

Spécifiquement cela consiste à :

1. Calculer les fréquences des appels reçus à IMAGE en fonction du médicament principalement concerné par l'appel selon les classifications ATC (Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique)²¹ et AHFS (American Hospital Formulary Service)²² et identifier les cinq classes AHFS les plus fréquentes chez les femmes enceintes exposées lors de l'appel.
2. Calculer les fréquences des raisons de l'utilisation des cinq classes de médicaments AHFS les plus souvent demandées et identifier les trois raisons les plus fréquentes.
3. Calculer les ratios de cotes (RC) d'un appel concernant les classes de médicaments les plus souvent demandées en comparaison à l'ensemble des appels reçus et identifier les déterminants d'appel obtenus qui sont statistiquement significatif.
4. Modéliser le nombre d'appels reçu à IMAGE entre décembre 2003 et mars 2008 en utilisant des modèles de séries temporelles

5. Mesurer l'impact (soudain et permanent, graduel et permanent ou soudain et temporaire) de chaque avis de Santé Canada sur les fréquences mensuelles de l'ensemble des appels, puis sur les groupes d'appels spécifiques aux antidépresseurs et anti-inflammatoires.

2. RECENSION DE LA LITTÉRATURE

2.1 Utilisation générale des médicaments durant la grossesse et l'allaitement.

L'utilisation des médicaments est fréquente durant la grossesse et l'allaitement. Les études s'intéressant au sujet s'entendent pour dire qu'entre 23% et 85% des femmes enceintes utilisent au moins un médicament sous prescription durant la période gestationnelle.^{23,24,25,26,27} Lorsque les multivitamines sont incluses, cette prévalence augmente jusqu'à 92% et 99%.^{27,28,29} Les classes de médicaments les plus fréquemment observées sont les analgésiques (14%-42%), les agents du système respiratoire (6%-18%) et les antibiotiques (9%-40%).^{30,23} Cependant, des différences importantes sont observables en fonction des pays.^{24,25,29,31,32} Ainsi, la France est reconnue pour présenter les plus hautes prévalences.^{29,32} Ces écarts peuvent aussi être expliqués par des différences entre les politiques de remboursement des médicaments entre les pays.³³ Au Canada, une étude dirigée par Santé Canada indique que 27% des canadiennes et 29% des québécoises ont consommé un médicament prescrit durant leur grossesse.³⁰ Dans le Registre Québécois des grossesses, la moitié des femmes enceintes entre 1997 et 2003 ont reçu une ordonnance servie, dont la majorité, durant leur premier trimestre de grossesse (65,4%).³⁴ Le Registre Québécois des grossesses est constitué de trois banques de données administratives reliées entre elles : la banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) contenant l'information relative aux médicaments prescrits, Med-Echo

renseignant sur les hospitalisations et celle de l'Institut de la statistique du Québec contenant les naissances et décès. Les femmes incluses sont âgées entre 15 et 45 ans et assurées par la RAMQ. Durant l'allaitement, beaucoup moins d'études s'intéressent au phénomène de l'utilisation des médicaments. Ainsi, 28% à 53% des femmes utiliseraient un médicament prescrit durant l'allaitement et jusqu'à 66% à 72%, lorsque les multivitamines sont incluses.^{26,35,36} Les classes les plus utilisées sont les anti-inflammatoires, l'acétaminophène et les antibiotiques.^{37,38}

2.2 Classes de médicaments faisant fréquemment l'objet d'appels dans les CIT.

L'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement est ce qui motive le plus souvent les appels dans les CIT. Les classes de médicaments faisant le plus fréquemment l'objet d'appels dans les CIT sont celles dont l'utilisation durant la grossesse et l'allaitement suscite le plus de questions ou nécessite davantage un second avis. En Australie, les psychotropes (9%), les antibiotiques (7%) et les agents gastro-intestinaux (7%) étaient les classes de médicaments les plus fréquemment demandés entre 2005 et 2007.³⁹ Au Canada à Motherisk (Toronto), ces classes étaient les antidépresseurs, les antiépileptiques et les antihistaminiques.⁴⁰ Suivant ces résultats et les données préliminaires obtenues à IMAGE (Annexe II, Figure 4),⁴¹ la prochaine section propose une revue des prévalences et tendances, ainsi que des déterminants d'utilisation de certaines classes de médicaments susceptibles de faire fréquemment l'objet d'un appel au CIT québécois.

2.2.1 Antidépresseurs

I) Prévalences et tendances

La dépression est une maladie courante qui touche en moyenne de 10% à 16% des femmes enceintes.⁴² Dans une méta-analyse comprenant des études de 1986 à 2003, la dépression touchait respectivement 7,4% (IC 95% 2,2-12,6) des femmes enceintes durant le premier trimestre, 12,8% (IC 95% 10,7-14,8) durant le deuxième trimestre et 12,0% (IC 95% 7,4-16,7) durant le dernier trimestre.⁴³ De plus, l'anxiété affecte jusqu'à 21% des femmes enceintes.⁴⁴ Cependant, il est possible de penser que ce n'est pas toutes les femmes enceintes souffrant de troubles dépressifs ou anxieux qui reçoivent un antidépresseur. En effet, l'utilisation des antidépresseurs a été mesurée pour la période de 1998 à 2002 à partir du Registre Québécois des grossesses. Les 97 680 femmes enceintes ayant rencontré les critères d'inclusion étaient âgées entre 15 et 45 ans et couvertes par le programme d'assurance médicament de la RAMQ (1 an avant, pendant et 1 an après la grossesse). Parmi ces femmes, 6,6% ont reçu une ordonnance servie pour un antidépresseur dans l'année précédant leur grossesse et 7,0% en période post-partum. Le nombre d'utilisatrices était significativement moins élevé au cours de la grossesse, soit 3,7% au premier, 1,6% au deuxième et 1,1% au troisième trimestre. Parmi les utilisatrices d'antidépresseurs au premier trimestre de grossesse (n=3 587), 64,4% utilisaient des ISRS (2 607), 12,3% des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) (497), et 12,1% des antidépresseurs tricycliques (491).⁴⁵ Ces résultats sont comparables à ceux

rapportés aux États-Unis (ISRS/ISRN 92% en monothérapie ou combinaison, 71% en monothérapie; antidépresseurs tricycliques 14% et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) 2%) pour des femmes jusqu'à trois mois avant leurs dernières menstruations entre 1999 et 2003.¹⁶ La fluoxétine était l'antidépresseur le plus utilisé dans cette étude alors que c'est la paroxétine qui était l'antidépresseur le plus souvent délivré (34,2%) dans le Registre Québécois des grossesses.^{16,45}

La dépression survient chez 10 à 15% des femmes durant la période post-partum.^{46,47,48,49,50} En tenant compte de cette information, du taux de naissance aux États-Unis et du pourcentage de femmes qui allaitent dans les hôpitaux américains, il est estimé qu'aux États-Unis plus de 250 000 femmes par année pourraient allaiter en étant exposé à un antidépresseur.⁵¹ Dans un article traitant de l'identification des patientes à risque de dépression post-partum, les auteurs précisent que dans les deux plus importantes études populationnelles à ce sujet, 16 à 52% de femmes sont identifiées à risque de dépression postnatale.⁵⁰

II) Déterminants d'utilisation

Les déterminants de la prescription des antidépresseurs durant la grossesse ont été identifiés au Québec à l'aide du Registre Québécois des grossesses. Au premier jour de la grossesse, les déterminants de l'utilisation des antidépresseurs étaient : l'âge maternel, le statut d'assistance sociale et l'année du calendrier. Durant l'année précédent le premier jour de gestation : avoir reçus au moins six classes de médicaments autre que les antidépresseurs, avoir eu au moins deux

prescripteurs différents, avoir eu au moins trois visites chez le médecin et avoir reçu au moins un diagnostic de dépression, augmentait la probabilité d'obtenir une prescription pour un antidépresseur.⁴⁵

En 2008, une étude américaine a observé des différences entre les femmes souffrant de dépression durant la période d'allaitement qui prenaient un antidépresseur et celles qui ne recevaient pas de pharmacothérapie. Lorsqu'elles étaient comparées aux femmes qui ne recevaient pas de pharmacothérapie, les femmes ayant pris un antidépresseur durant la période d'allaitement avaient des symptômes dépressifs plus sévères, une plus grande déficience fonctionnelle, plus d'antécédents psychiatriques et étaient moins susceptibles d'être impliquées dans une relation engagée.⁵² De plus, le professeur Cheryl Tatano Beck, docteure en sciences infirmières,⁵³ s'intéresse aux déterminants de la dépression post-partum depuis la publication en 1996, d'une méta-analyse comprenant 44 études.⁵⁴ La mise à jour de cette étude, publiée en 2001, comprend 84 études.⁵⁵ Treize déterminants de la dépression post-partum ont été identifiés à l'aide d'indicateurs de l'amplitude de la relation (r) de Cohen.⁵⁶ Ainsi, un déterminant de $r=0,10$ est définis comme une faible amplitude de la relation, $r=0,30$ représente une amplitude moyenne et $r=0,50$, une forte amplitude de la relation entre ce déterminant et la dépression post-partum. Les amplitudes de la relation entre les déterminants suivants et la dépression post-partum ont été obtenus: la dépression prénatale ($r=0,44-0,46$), l'estime de soi ($r=0,45-0,47$), le stress lié aux soins de l'enfant ($r=0,45-0,46$), l'anxiété prénatale ($r=0,41-0,45$), le stress de la vie quotidienne ($r=0,38-0,40$), le support social ($r=0,36-0,41$), la relation matrimonial ($r=0,38-0,39$), l'historique de dépression ($r=0,38-0,39$), le tempérament de

l'enfant ($r=0,33-0,34$), le blues de la maternité ($r=0,25-0,31$), le statut matrimonial ($r=0,21-0,35$), le statut socioéconomique ($r=0,19-0,22$), et la grossesse non planifiée/non désirée ($r=0,14-0,17$). Une étude sur le même sujet a été réalisée au Danemark.⁵⁷ Les déterminants de la dépression post-partum ayant été identifiés sont : la détresse psychologique en fin de grossesse (RC=6,3; IC 95% 4,4-9,1), l'isolement social perçu pendant la grossesse (RC=3,6; IC 95% 1,9-7,0), la parité (RC=3,8; IC 95% 1,8-8,0) et les antécédents de maladies psychiatriques avant la grossesse (RC=2,1; IC 95% 1,4-3,2). Puisque ces déterminants augmentent le risque de développer une dépression suite à l'accouchement, ils peuvent aussi conséquemment augmenter la probabilité d'être exposé à un antidépresseur et de faire appel à un CIT durant l'allaitement.

2.2.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

I) Prévalences et tendances

Les AINS sont utilisés durant la grossesse et l'allaitement pour traiter en majorité des maux de tête (migraines et céphalées), de la douleur musculaire ou d'autres inflammations (mastites, etc.). Au Canada, jusqu'à 15% des femmes souffriraient de migraines dans la population générale.⁵⁸ Chez les femmes qui souffrent de migraines, la grossesse diminue la fréquence des épisodes dans 55 à 90% des cas et les aggrave dans une proportion de 4 à 8%.^{59,60} De plus, entre 1,3 et 16,5% des femmes développent des migraines pour la première fois durant la grossesse.⁵⁹ En 1991, une équipe suédoise a évalué la prévalence des maux de dos durant le neuvième mois de la grossesse à 49%. Puisqu'elles sont liées au poids

croissant de l'utérus, les douleurs sont principalement lombaires et ont tendance à augmenter avec la progression de la grossesse.⁶¹ Au Danemark, À partir des données du 'Danish Medical Birth Registry', les prescriptions de 16 001 femmes enregistrées entre 1991 et 1996 ont été analysées. Les AINS étaient la troisième classe de médicaments la plus prescrite durant la période prénatale (7,5%) et leur utilisation diminuait lors du premier trimestre de grossesse (<5%).²⁶ Dans le Registre québécois des grossesses, pour 36 387 femmes ayant été sélectionnées, 8,8% ont reçu une ordonnance servie pour un AINS dont 2,9% pendant ou juste avant le premier trimestre.³⁴

Durant la période d'allaitement, les femmes éprouvent souvent des douleurs résiduelles reliées aux procédures d'accouchement et 30 à 45% souffrent de maux de dos persistant après la grossesse.^{62,63} Aux États-Unis, les anti-inflammatoires ont été rapportés comme la classe médicamenteuse la plus fréquemment prescrite durant l'allaitement, en excluant les multivitamines.³⁷ En Suisse, 2,3% des femmes en période post-partum ont reçues une prescription pour un AINS.²⁶ La prévalence d'utilisation des AINS durant l'allaitement a été mesurée dans une étude finlandaise, publiée en 2003. Dans cette étude, une différence est observable entre la prévalence d'utilisation des AINS chez les femmes qui allaitent et ont soumis une demande de financement de leur grossesse (environ 3,7%) et celle du groupe contrôle, comprenant des femmes de la population générale (environ 6,5%). Cependant, le nombre total de femmes qui allaitent n'est pas indiqué. De plus, les données concernant les femmes durant l'allaitement ne sont présentées que sous forme de graphiques, ce qui oblige le lecteur à estimer lui-même les prévalences et ne permet pas de quantifier la

différence entre l'utilisation des AINS chez les femmes qui allaitent et celle chez le groupe contrôle, limitant la précision des résultats²⁵

II) Déterminants d'utilisation

Dans une étude américaine réalisée en 2003, 75 femmes enceintes exposées aux anti-inflammatoires (22 à l'aspirine et 53 à des AINS) ont été comparées à 980 femmes enceintes non exposées. Les auteurs rapportent que les utilisatrices d'AINS avaient un niveau socioéconomique légèrement plus élevé et plus fréquemment des antécédents de grossesses et d'avortements spontanés que le groupe non exposé. Elles étaient aussi plus âgées, blanches, avaient un niveau d'éducation plus élevé et consommaient davantage de café, d'alcool, de cigarettes et de multivitamines que le groupe non exposé. Cependant, ces comparaisons ne peuvent être quantifiées puisqu'elles ne sont pas accompagnées de mesures d'inférence.⁶⁴

La persistance des maux de dos 24 mois après la grossesse a été associée à l'apparition de douleurs intenses en début de gestation et à l'incapacité de revenir au même poids qu'avant la grossesse.⁶³ De plus, une étude de cohorte récente a démontré que l'augmentation de l'âge maternel, le stress post-partum et un nombre peu élevé de leucocytes augmentaient l'incidence de l'inflammation du sein durant l'allaitement. Ainsi, ces déterminants pourraient également augmenter la probabilité d'utiliser des AINS durant cette période.⁶⁵

2.2.3 Benzodiazépines

I) Prévalences et tendances

Les benzodiazépines sont utilisées principalement pour traiter l'anxiété, l'insomnie et dans une moindre mesure l'épilepsie.⁶⁶ En 1999, une étude allemande a estimé la prévalence à vie du désordre d'anxiété généralisée à 6,6% chez les femmes de la population générale.⁶⁷ Notamment, deux fois plus de femmes sont touchées que d'hommes. Avec l'âge, cette prévalence augmente de 3,6% chez les jeunes femmes (15-24 ans) à 10,3% chez les femmes de 45 ans et plus.⁶⁸ L'insomnie touche également plus de femmes que d'hommes, soit dans un rapport 1,4:1,0 et le risque d'en souffrir augmente aussi avec l'âge.⁶⁹ Une étude japonaise a rapporté les prévalences de différents troubles du sommeil chez les femmes enceintes, celles-ci se situant entre 13% et 43%.⁷⁰ Les femmes enceintes épileptiques représentent 0,5% de l'ensemble des grossesses mais peu d'entre elles prennent une benzodiazépine pour traiter cette indication.⁷¹ L'utilisation des psychotropes, incluant les benzodiazépines, a été mesurée dans une étude multicentrique publiée en 1993. Cette étude incluait 14 778 femmes enceintes provenant de 22 pays dont l'Italie, l'Inde, l'Espagne, le Brésil et la Yougoslavie. Dans cette population, 520 femmes ont affirmé avoir utilisé un psychotrope. Les benzodiazépines étaient les psychotropes les plus souvent utilisés, soit dans 444 cas sur 520. De plus, l'exposition aux benzodiazépines augmentait au cours de la grossesse. Les pourcentages d'utilisation présentés sont de 15,5% au premier trimestre, 32,2% au second et 38,5% au dernier trimestre. En moyenne, dans les

22 pays, 3% des femmes exposées ont reçus des benzodiazépines avec au minimum 0,3% des femmes exposées au Costa Rica et au maximum 22,4% des femmes exposées en Yougoslavie. Le diazépam était le composé le plus souvent rapporté, soit dans 84% des cas.⁷² Le lorazépam, l'alprazolam et l'oxazépam sont aussi fréquemment utilisés.^{73,74} Dans le Registre québécois des grossesses, 4 245 femmes enceintes sur 109 344 (4%), ont obtenu une ordonnance servie pour une benzodiazépine entre 1998 et 2002. Dans cette étude, l'utilisation des benzodiazépines diminue au cours de la grossesse, passant de 3 278 ordonnances servies durant le premier trimestre (77% des femmes ayant une ordonnance servie pour une benzodiazépine), à 1 594 (36%) durant le deuxième et à 1 089 (26%) durant le troisième trimestre. Les benzodiazépines les plus fréquentes étaient l'alprazolam, le bromazépam et le chlordiazépoxyde.⁷⁵

En 1990, Matheson et ses collaborateurs ont rapporté que 5% des femmes qui allaitaient dans leur étude ont affirmé souffrir de troubles du sommeil. De ces femmes, 42% utilisaient un médicament pour traiter leur condition. De plus, 8% des femmes ont affirmé souffrir de stress et de nervosité, dont 10% utilisaient un médicament comme traitement. En somme, 2% des 885 femmes à l'étude ont affirmé avoir utiliser au moins une fois un sédatif ou un hypnotique durant les quatre mois suivant la naissance de leur enfant.³⁶ Une réponse à l'éditeur permet également d'obtenir des données sur l'utilisation des hypnotiques chez les femmes qui allaitent en milieu hospitalier. Ainsi en Norvège et dans le nord de l'Irlande, respectivement 65,3% (n=970) et 35,6% (n=2004) des femmes ont reçu un hypnotique en période post-partum. Le nitrazépam était largement utilisé, soit chez 60,0% et 16,6% des femmes des deux pays, respectivement.⁷⁶ Toutefois, il

est possible que ces résultats ne reflètent pas l'utilisation actuelle des benzodiazépines puisque ces études ont été réalisées il y a plus de 20 ans.^{76,36}

II) Déterminants d'utilisation

L'étude multicentrique sur l'utilisation des psychotropes de 1993 présente les caractéristiques des femmes utilisant des benzodiazépines. Même si aucune mesure d'inférence n'est utilisée, il est possible de faire certaines observations à partir de ces données. Par exemple, il y avait de plus grandes proportions d'utilisatrices de benzodiazépines chez les femmes âgées de plus de 35 ans, particulièrement dans l'est de l'Europe (32,6%) et au Brésil (8,8%). De plus dans toutes les régions de l'Europe et au Brésil, il y avait des proportions supérieures d'utilisatrices chez les femmes ayant obtenu plus de quatre échographies (nord 5,1%; sud 1,6%; est 27,0%; Brésil 11,8%).⁷²

Schirm et ses collaborateurs ont rapporté que l'utilisation des sédatifs et des hypnotiques était significativement moins élevée chez les femmes qui allaitaient (n=0) que chez les femmes qui n'allaitaient pas (n=2) en période post-partum ($p=0,032$). Cependant, les échantillons comparés sont trop petits pour que cette association puisse être considérée réellement significative. Le pourcentage des utilisatrices d'anxiolytiques était aussi moins élevé (0,7%) chez les femmes qui allaitaient que chez les femmes qui n'allaitaient pas (3,1%) mais cette différence n'était pas statistiquement significative. De plus, il est précisé que dans le but de ne pas consommer de médicament durant l'allaitement, 10% des femmes

ont arrêté soit d'allaiter ou d'utiliser un médicament. Par contre, le nombre d'utilisatrices des benzodiazépines n'est pas indiqué plus précisément.³⁵

2.2.4 Antibiotiques

I) Prévalences et tendances

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus utilisés lors de la grossesse et de l'allaitement. En 2006, une étude allemande réalisée chez 41 293 femmes précise que 19,7% avaient reçu au moins un antibiotique durant la grossesse.⁷⁷ En 1999, une étude hongroise a évalué que sur 38 151 femmes enceintes, 17,2% avaient été traitées à l'aide d'un antibiotique. Les classes d'antibiotiques utilisées le plus fréquemment étaient les pénicillines (14,5%), les céphalosporines (1,2%) et les tétracyclines (0,7%).⁷⁸ Une étude populationnelle du Manitoba a révélé que les pénicillines (48,3%), macrolides (16,0%) et sulfamides (12,5%) sont les classes représentant 75% de toutes les prescriptions reçues pour un antibiotique.⁷⁹ Dans le Registre québécois des grossesses, 24,5% des 97 680 femmes enceintes incluses ont reçu au moins une ordonnance servie pour un antibiotique durant la grossesse : 15,3% durant le premier trimestre, 10,0% durant le deuxième et 10,6% au troisième trimestre. Les pénicillines (40,8%), macrolides (19,6%) et quinolones (7,8%) étaient les classes d'antibiotiques les plus fréquemment utilisées. La majorité des femmes de cette étude souffraient d'infections respiratoires (65,7% codes ICD-9 460–466/472–487), pelviennes (20,7% ICD-9 614–616), urinaires (3,5% ICD-9 460–466/472–

487) et gastro-intestinales (3,6% ICD-9 001–009) durant le premier trimestre de la grossesse.⁸⁰

Dans le nord de l'Irlande, Passmore et ses collègues ont rapporté qu'en milieu hospitalier, 15,5% des femmes recevaient un antibiotique ou un traitement antibactérien en période post-partum. Notamment, 4,2% des femmes recevaient une combinaison de deux agents antibiotiques/antibactériens ou plus.³⁸ Similairement aux Pays-Bas, Schirm et ses collègues ont obtenu une prévalence d'utilisation des antibiotiques de 14,6% durant la période de l'allaitement.³⁵ En Norvège, Matheson et ses collaborateurs ont rapporté que parmi 885 femmes sélectionnées au hasard pour avoir accouché en 1985, 11% avaient utilisé au moins une fois un antibiotique au cours des quatre mois suivant la naissance de leur enfant.³⁶ Au Québec, Santos et ses collègues ont démontré à l'aide du Registre québécois des grossesses que la prévalence des ordonnances servies pour un antibiotique durant l'année suivant la fin de la grossesse était de 45,5% (IC 95% 45,2-45,8). Ils ont également démontré que les indications d'utilisation les plus fréquentes durant l'année suivant la fin de la grossesse étaient les infections respiratoires (57,5%), pelviennes (22,4%) et urinaires (9,0%). Cependant, l'information sur l'allaitement n'était pas disponible dans cette cohorte et la fin de la grossesse était définie comme un accouchement, un avortement spontané ou un avortement.⁸⁰

II) Déterminants d'utilisation

L'étude allemande publiée en 2006 incluant 41 293 femmes s'est également intéressée aux déterminants de l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse. Parmi les déterminants étudiés, avoir moins de 21 ans (RC=2,14; IC 95% 1,80-2,53) et être bénéficiaire de l'assistance sociale (RC=1,57; IC 95% 1,25-2,00) étaient significativement associés à l'utilisation des antibiotiques.⁷⁷ Au Québec, les déterminants de l'utilisation des antibiotiques au début de la période de gestation étaient d'avoir deux prescripteurs ou plus (RC=3,83; IC 95% 3,30–4,30), d'avoir utilisé six médicaments autres que les antibiotiques ou plus (RC 1,37; IC 95% 1,18-1,50) et d'avoir obtenu un diagnostic de tuberculose (RC=4,50; IC 95% 2,80-7,10), d'infection urinaire (RC=1,50; IC 95% 1,30-1,81) ou des voies respiratoires (RC=1,40; IC 95% 1,20-1,60), durant l'année précédent la grossesse.⁸⁰

Dans l'étude norvégienne de Matheson, les gerçures du mamelon, les infections des voies génito-urinaires et les l'infections du sein (mastites), étaient des conditions fréquemment traitées à l'aide de médicaments, soit chez respectivement 77%, 83% et 81% des femmes ayant pris un antibiotique.³⁶ Ainsi, les facteurs de risque de ces conditions, traitées le plus souvent à l'aide d'antibiotiques,^{81,82} pourraient être des déterminants de leur utilisation durant la période d'allaitement. Plusieurs autres facteurs associés à l'utilisation des antibiotiques ont été rapportés dans la littérature, tels : un emploi professionnel, technique ou administratif chez les deux parents, être âgé entre 21 et 35 ans, le

stress et la fatigue, une mauvaise nutrition maternelle, avoir les mamelons douloureux, gercés ou percés, l'engorgement du lait, l'utilisation d'un tire-lait, les antécédents de mastite, l'infection à levure, les difficultés d'attachement avec l'enfant ainsi que la malformation de la fente labiale ou palatine chez l'enfant^{83,84,65,82}

2.2.5 Antipsychotiques

I) Prévalence et tendances

Les antipsychotiques sont principalement utilisés pour traiter la maladie bipolaire, la schizophrénie et la psychose post-partum. De plus depuis 2006, la quétiapine est utilisée dans le traitement des troubles du sommeil.⁸⁵ Il est estimé qu'en 2004, environ 8% des 70 386 000 femmes en âge de procréer aux États-Unis souffraient d'une forme sévère de désordre psychiatrique (désordre bipolaire, dépression majeure, trouble panique, désordres de personnalité et schizophrénie).⁸⁶ Un bulletin de l'ACOG (Collège américain des obstétriciens et gynécologues) a rapporté que la schizophrénie touche 1 à 2% des femmes et que le déclenchement de la maladie survient le plus fréquemment dans la période d'âge (25-35 ans) correspondant à la procréation.^{87,88} Dans l'étude de Marchetti et ses collaborateurs, réalisée auprès de 14 778 femmes enceintes provenant de 22 pays, au total 3,5% des femmes avaient utilisé un psychotrope durant la grossesse.⁷² Une étude multicentrique sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse a été menée à partir des données de six registres européens comprenant des cas d'anomalies congénitales (deux en France, deux en Italie, un en Grande-Bretagne

et un dans les Pays-Bas). Entre 1989 et 1992, 1 134 femmes ont été interviewées après l'accouchement au sujet de leur utilisation de médicaments durant la grossesse. Deux pourcents d'entre elles ont déclaré avoir utilisé un antipsychotique durant le premier trimestre.²⁴ Une étude observationnelle prospective, réalisée en Italie chez 1 332 femmes admises à l'hôpital pour un accouchement, a permis de démontrer que chez les 3,6% de femmes rapportant souffrir de désordre psychiatrique, 2,5% utilisaient un antipsychotique au moment où elles ont pris conscience de leur grossesse.⁸⁹ Selon ces résultats, il est possible de croire que l'utilisation des antipsychotiques tend à augmenter depuis les dernières années. En effet, 2,7% des interventions à Motherisk portaient sur les antipsychotiques en 1989, alors que ce pourcentage s'élevait à 7,4% en 2001.⁹⁰

En 2001, Winans a proposé que près de 10% des femmes en période post-partum expérimentent une forme de désordre psychiatrique, comprenant des symptômes tels que des hallucinations auditives, idées délirantes et la désorganisation. La majorité de ces cas (54%) se développeront dans les 14 jours suivant l'accouchement⁹¹ Dans le *Guide thérapeutique : Grossesse et allaitement*, publié aux Éditions du CHU Sainte-Justine, la section concernant la maladie bipolaire et les troubles psychotiques, préparée par Brigitte Martin, B.Pharm, M.Sc. et Martin Saint-André, M.D., C.M., FRCPC, recense une quantité importante d'informations pertinentes à cette section. En effet, 0,1 à 0,2% des femmes expérimenteraient une psychose du post-partum, c'est-à-dire des symptômes pouvant s'apparenter à ceux d'un désordre psychiatrique (confusion, troubles perceptuels, délire) dans les premiers jours suivant l'accouchement. De

plus, cette condition est rapportée chez 25 à 50% des femmes atteintes de maladie affective bipolaire.⁹

II) Déterminants d'utilisation

En 2005, une étude a comparé 105 femmes enceintes, utilisant un antipsychotique atypique, à 105 autres femmes, enceintes depuis la même durée (+/- 2 semaines) et du même âge (+/- 2 ans), utilisant un agent non tératogène (traitement de la grippe, teintures à cheveux, antibiotiques, antiacides, acétaminophène, antihistaminiques, etc.). Significativement plus de femmes dans le groupe exposé aux antipsychotiques que dans le groupe de comparaison n'avaient pas planifié leur grossesse (57% vs 23%, $p < 0.001$). Conséquemment, plus d'interruptions de grossesses ont eu lieu dans le groupe exposé (9,9% vs 1,3%, $p = 0.003$). De plus, les femmes exposées aux antipsychotiques atypiques étaient davantage sujettes à ne pas utiliser de vitamines, d'acide folique et de multivitamines au cours de leur grossesse que le groupe de comparaison (15% vs 2%, $p = 0.005$). Significativement plus de femmes exposées étaient fumeuses (38% vs 13%, $p < 0.001$) mais le nombre de femmes consommant de l'alcool était similaire entre les deux groupes (14% vs 12%, $p = 0.83$). Les femmes exposées possédaient également un niveau d'éducation moins élevé et travaillaient davantage durant leur grossesse. Dans cette étude, différents diagnostics étaient associés à l'utilisation des antipsychotiques atypiques: dépression (29%), troubles schizophréniques (27%), désordre bipolaire (18%), épisodes psychotiques (7%), dépression psychotique (5%), troubles obsessionnels compulsifs (2%) et stress post traumatisme (1%).⁸⁸

Deux études réalisées au Royaume-Uni ont démontré que les femmes ayant des antécédents de troubles psychotiques étaient plus à risque que les autres femmes de développer une dépression post-partum ou d'autres épisodes psychotiques en période post-partum. Dans cette étude réalisée à l'aide d'une banque de données, 194 femmes ayant des antécédents (diagnostique ou prescription de neuroleptique, antipsychotique atypique ou lithium à n'importe quel moment avant la naissance de l'enfant) ont été comparées à 781 femmes du même âge (+/- 2 ans) n'ayant pas d'antécédent de troubles psychotiques. Chaque femme de la cohorte cas a été jumelée à quatre femmes de la cohorte témoin et appariée pour l'année de l'accouchement. Dans la première année post partum, les femmes ayant des antécédents se sont avérées significativement plus à risque de dépression post-partum non psychotique (OR=2,04; IC 95% 1,45-2,88; $p<0,001$) et d'autres épisodes psychotiques (OR=3,71; IC 95% 2,91-4,72; $p<0,001$) que les femmes n'ayant pas d'antécédent. Ce risque était plus élevé dans les premiers 3 mois post-partum (dépression non psychotique OR=2,14; IC 95% 1,52-3,03 ; $p<0,001$, autres épisodes psychotiques OR=6,65; IC 95% 4,64-9,54 ; $p<0,001$).⁹² Les facteurs de risque suivants ont également été associés à la récurrence de la psychose post-partum : la manie, l'hypomanie ou la schizomanie, une admission récente en psychiatrie et des difficultés conjugales.⁹³

2.3 Population source: la banque de données du Centre IMAGE

2.3.1 Historique du Centre IMAGE



Figure 1: Logo du Centre IMAGE¹

Le Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) est un centre d'appels situé au CHU Sainte-Justine, à Montréal, Québec, Canada. IMAGE est une initiative de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin - Médicaments, Grossesse et Allaitement. La Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin est un partenariat entre l'industrie privée, la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal et le Département de Pharmacie du CHU Sainte-Justine. Président des compagnies pharmaceutiques québécoises Pro-Doc et Duchesney, M. Pierre Boivin fonde la chaire en offrant en 1996 un don de 625 000\$ réparti sur cinq ans. À ce montant s'ajoute une contribution de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal, de la Fondation du CHU Sainte-Justine et du Conseil médical de recherche. Quatrième chaire de la Faculté de Pharmacie et première chaire en pharmacie clinique au Canada, la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin concentre ses activités en trois volets : «information», «soins pharmaceutiques» et «recherche» en Obstétrique et Gynécologie. C'est le 2 juillet 1997 que le volet information est mis en œuvre pour la première fois avec l'ouverture du Centre IMAGE. La mission du centre d'information est de renseigner les professionnels de la santé sur l'innocuité et les risques reliés à la prise de médicaments durant la

grossesse et l'allaitement.¹ Il s'agit du deuxième plus gros centre d'information sur les tératogènes au Canada, précédé par Motherisk en Ontario. IMAGE se distingue cependant de Motherisk puisqu'il s'adresse uniquement aux professionnels de la santé en raison d'une limite des ressources humaines et financières. En 2000, avec une pharmacienne à temps plein et une à temps partiel, le centre atteignait déjà sa capacité maximale de 5950 appels, une augmentation de 30% par rapport à l'année précédente [Annexe II, Figure 10]. Selon le rapport annuel 2004-2005 de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin, IMAGE avait reçu en moyenne 8000 appels par année, la majorité de ces appels provenaient de pharmaciens (56 %) mais aussi de médecins (24 %) et du personnel infirmier (14 %). Ces proportions sont relativement stables depuis les débuts du centre [Annexe II, Figure 11]. À tour de rôle, deux pharmaciennes à temps plein et une à temps partiel répondent actuellement aux demandes téléphoniques.⁴¹

2.3.2 IMAGENet©

En 2003, Anick Bérard Ph.D. devient titulaire du volet recherche de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin. Grâce à une subvention de la Fondation canadienne pour l'innovation et en collaboration avec Brigitte Martin B.Pharm. M.Sc., responsable du Centre IMAGE, elle développe et instaure le 1^{er} décembre 2003, le logiciel IMAGENet©.⁹⁴ Ce logiciel permet l'entrée automatisée des appels reçus à IMAGE dans une banque de données. C'est à partir de ce moment que les informations générées par le centre IMAGE pourront être utilisées à des fins de recherche. Mentionnons que le docteur Bérard a obtenu en

2005 un dépôt de divulgation d'invention pour IMAGENet©. Le personnel du centre d'appel est responsable d'entrer dans IMAGENet© les renseignements, fournis lors de l'appel par les professionnels de la santé, sur les utilisatrices et le médicament qu'elles ont utilisé durant la grossesse et l'allaitement. Ainsi, tous les appels sont classés dans une catégorie qui correspond à la situation de la femme lors de l'appel. Les différentes catégories sont : Grossesse exposée, Grossesse non exposée, Allaitement, Planification de grossesse, Information générale, Exposition paternelle et Question rétrospective [Annexe II, Figure 12]. De plus dans IMAGENet©, les médicaments sont classifiés selon la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada et les indications d'utilisation selon MedDRA.^{95,96}

2.3.3 La Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP)

La BDPP contient des informations sur les produits pharmaceutiques humains et vétérinaires, ainsi que sur les désinfectants commercialisés au Canada, telles : le nom commercial, l'identification numérique de drogue (DIN), le nom de l'entreprise, les ingrédients actifs, la voie d'administration, la monographie du produit, la forme galénique, les dimensions de l'emballage, la classification thérapeutique (ATC et AHFS), le numéro du groupe d'ingrédients actifs, la norme pharmaceutique et l'espèce vétérinaire. Elle est mise à jour chaque nuit sous la supervision de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada.⁹⁵ Cependant, IMAGENet© utilise toujours la version 2003.

I) Classification ATC

Le système de classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical; Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique) tient ses origines de la Classification Anatomique (AC-system) de l'EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association) et du PBIRG (Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group) dont la première version date de 1976. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), a développé la première version de sa classification ATC en 1996, spécifiquement pour la recherche sur l'utilisation des médicaments. Son objectif est de standardiser mondialement le nom des composés afin de pouvoir observer des tendances d'utilisation. Dans la classification ATC, les médicaments sont regroupés en fonction des organes sur

lesquels ils agissent et selon leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques (5 niveaux en tout) [Tableau 1]. Les principes de l'ATC sont décrits dans un document appelé *Guidelines for ATC classification and DDD (Defined Daily Dose) assignment*, réévalué annuellement.²¹

Tableau 1 : Premier niveau de la classification ATC²¹

Code	Classes de médicaments
A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des
J	Anti-infectieux (usage systémique)
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Produits antiparasitaires, insecticides et répulsifs
Q	Médicaments à usage vétérinaire
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

II Classification AHFS

La classification AHFS (American Hospital Formulary Service) est une propriété de la Société américaine des pharmaciens du système de santé (ASHP ; American Society of Health-System Pharmacists), principalement constituée de

pharmaciens et pharmaciennes oeuvrant en milieu hospitalier. La classification AHFS a été utilisée aux États-Unis pour la première fois en 1959. Ce système de classification est aussi fréquemment utilisé au Canada même s'il a été développé aux États-Unis. C'est une classification entièrement numérique qui repose sur le ou les principes actifs contenus dans les médicaments. Elle se base donc aussi sur les caractéristiques pharmacologiques, thérapeutiques et chimiques des composés. Elle contient quatre niveaux de classification de deux chiffres chaque. Le Tableau 3 présente les codes AHFS des principales classes des médicaments faisant fréquemment l'objet d'une demande dans les CIT [Tableau 2].²²

Tableau 2: Codes AHFS des principales classes de médicaments faisant fréquemment l'objet d'une demande dans les CIT [Figure 13]²²

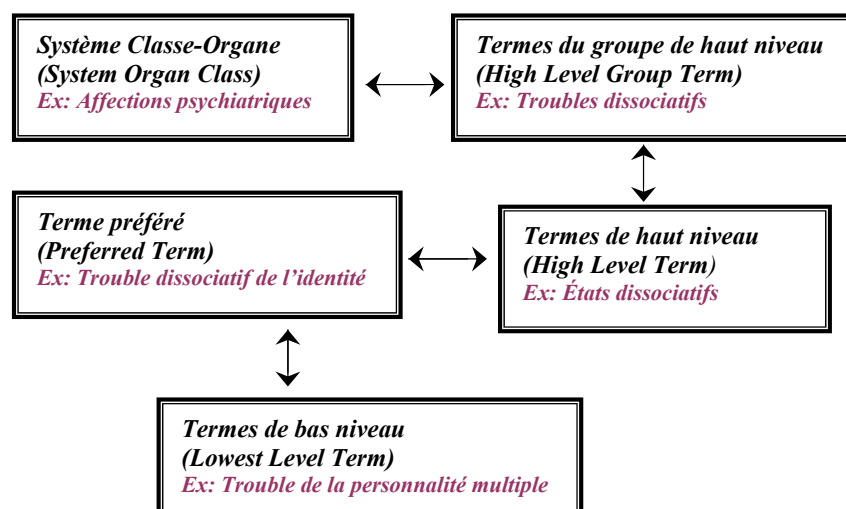
Codes	Classes de médicaments
28.16.04	Antidépresseurs
28.24.08	Benzodiazépines
28.08.04	Anti-inflammatoires
08.12	Antibiotiques
28:16.08	Antipsychotiques
04:00	Anti-histaminiques
56.00	Médicaments du système gastro-intestinal
68.12	Contraceptifs oraux

2.3.4 MedDRA

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities; Dictionnaire médical des activités de réglementation) a été développé par la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH; International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) à partir de la terminologie de l'MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency). Ce dictionnaire médical contient la terminologie sur les effets indésirables des médicaments de l'OMS (WHO-ART), ainsi que les indications, les signes et symptômes, l'histoire familiale, les examens de laboratoire et les interventions chirurgicales en lien avec la maladie présentée. MedDRA permet d'uniformiser internationalement la terminologie médicale. Distribué par le MSSO (Maintenance and Support Services Organization), MedDRA est maintenant utilisé par l'Administration des Aliments et Drogues (FDA) des États-Unis, l'Agence européenne des médicaments (EMA; European Medicines Agency) et la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) du Canada. Santé Canada l'utilise et le recommande dans toutes les étapes de la réglementation des médicaments au Canada, principalement dans la description des effets secondaires.⁹⁶ Depuis janvier 2003, tous les échanges électroniques des observations de pharmacovigilance déclarées dans l'Union européenne, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège sont codés avec MedDRA. Par l'uniformisation des termes médicaux, MedDRA améliore l'efficacité de la réglementation des produits médicaux partout dans le monde. L'arborescence de MedDRA est une classification multiaxiale, c'est-à-dire qu'une même condition

médicale peut être incluse dans plusieurs sections ‘Système Classe-Organe’. Cependant, chaque condition médicale n’a qu’un ‘Terme préféré’. Les ‘Termes de bas niveau’ peuvent être des synonymes, des appellations différentes ou des sous éléments du ‘Terme préféré’ [Figure 2].⁹⁷

Figure 2: Arborescence de MedDRA



2.3.5 Fonctionnement du Centre IMAGE

La collecte de l'information lors des appels a été réalisée par le personnel du Centre IMAGE, constitué des pharmaciennes du département de pharmacie du CHU Sainte-Justine, d'étudiants à la maîtrise en pratique pharmaceutique de l'Université de Montréal, ainsi que de pharmaciens, internes en pharmacie et médecins de la France effectuant un stage au centre d'information. Les données

ont été recueillies à un moment précis dans le temps correspondant à la date de l'appel. L'infrastructure de recherche IMAGE^{Net}© est construite de manière à ce que l'information collectée soit automatiquement transférée en temps réel dans la banque de données d'IMAGE à la fin de chaque appel. Le centre ne répond pas aux questions portant sur les expositions en milieu professionnel, à des agents infectieux, des produits chimiques (solvants, peinture, etc.), des produits cosmétiques ou des aliments. Les appels des professionnels de la santé sont reçus du lundi au vendredi de 9h à 12h et de 13h à 16h. Il est aussi possible de laisser un message sur la boîte vocale du centre. Ces appels sont retournés le plus rapidement possible, généralement dans un bref délai. On peut rejoindre le Centre IMAGE au numéro de téléphone 514-345-2333 et de télécopieur 514-345-4972.¹

2.4 Avis de Santé Canada sur les risques de l'utilisation des médicaments.

2.4.1 Évaluation et communication des risques de l'utilisation des médicaments au Canada

Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider la population canadienne à maintenir et améliorer son état de santé.⁹⁸ En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et du Règlement qui s'y rapporte,⁹⁹ Santé Canada réglemente l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits thérapeutiques, incluant les médicaments destinés aux humains et aux animaux, les instruments médicaux, les produits de santé naturels et les autres produits thérapeutiques accessibles au Canada. Plus précisément, c'est la Direction générale des produits de santé et des

aliments de Santé Canada (DGPSA)¹⁰⁰ qui surveille l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits thérapeutiques après leur mise en marché.

1) MedEffet

Dans le but d'améliorer la sécurité et l'efficacité des produits thérapeutiques et de les rendre plus accessibles, le gouvernement fédéral a octroyé en 2003 un montant de 190 millions de dollars à la DGPSA, réparti sur une période de cinq ans. L'objectif de ce financement était la création de la Stratégie d'accès aux produits thérapeutiques (SAPT).¹⁰¹ Le programme MedEffet est l'une des réalisations de la SAPT. MedEffet permet aux fabricants, aux professionnels de la santé et aux consommateurs, de signaler électroniquement les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments.¹⁰² Ces signalements représentent des effets secondaires imprévus ou indésirables des produits de santé, incluant les médicaments destinés à l'humain. Les informations recueillies sont utilisées pour évaluer le risque encourus par la population canadienne et ainsi guider la DGPSA dans l'adoption des mesures requises afin d'assurer la sécurité de la population. Ces mesures sont diverses et peuvent aller de la diffusion de nouveaux renseignements sur l'innocuité jusqu'au retrait du marché des médicaments.¹⁰³ Le programme MedEffet a officiellement été mis en ligne le 9 août 2005. Afin de donner à la population canadienne l'occasion de s'exprimer sur le programme, une consultation en ligne a eu lieu du 9 juin au 29 juillet 2005. La plupart des répondants étaient des pharmaciens (33%) ou des patients/consommateurs (13%). Les résultats obtenus [Tableau 3] permettent de constater que les avis, avertissements et retraits, constituent les informations les

plus utiles sur l'innocuité des produits de santé, selon la majorité des répondants.¹⁰⁴

Tableau 3: Informations les plus utiles au sujet de l'innocuité des produits de santé, selon les répondants de la consultation sur MedEffet, effectuée en 2005, par la DGPSA de Santé Canada.¹⁰⁴

Informations les plus utiles au sujet de l'innocuité des produits de santé	Répartition des répondants (n=505)
Avis, avertissements et retraits	47%
Base de données sur les effets indésirables	26%
Abonnement à <i>Info_Prod_Santé</i>	16%
Liens vers d'autres ressources en ligne pertinentes	7%
Bulletin canadien des effets indésirables (BCEI)	4%

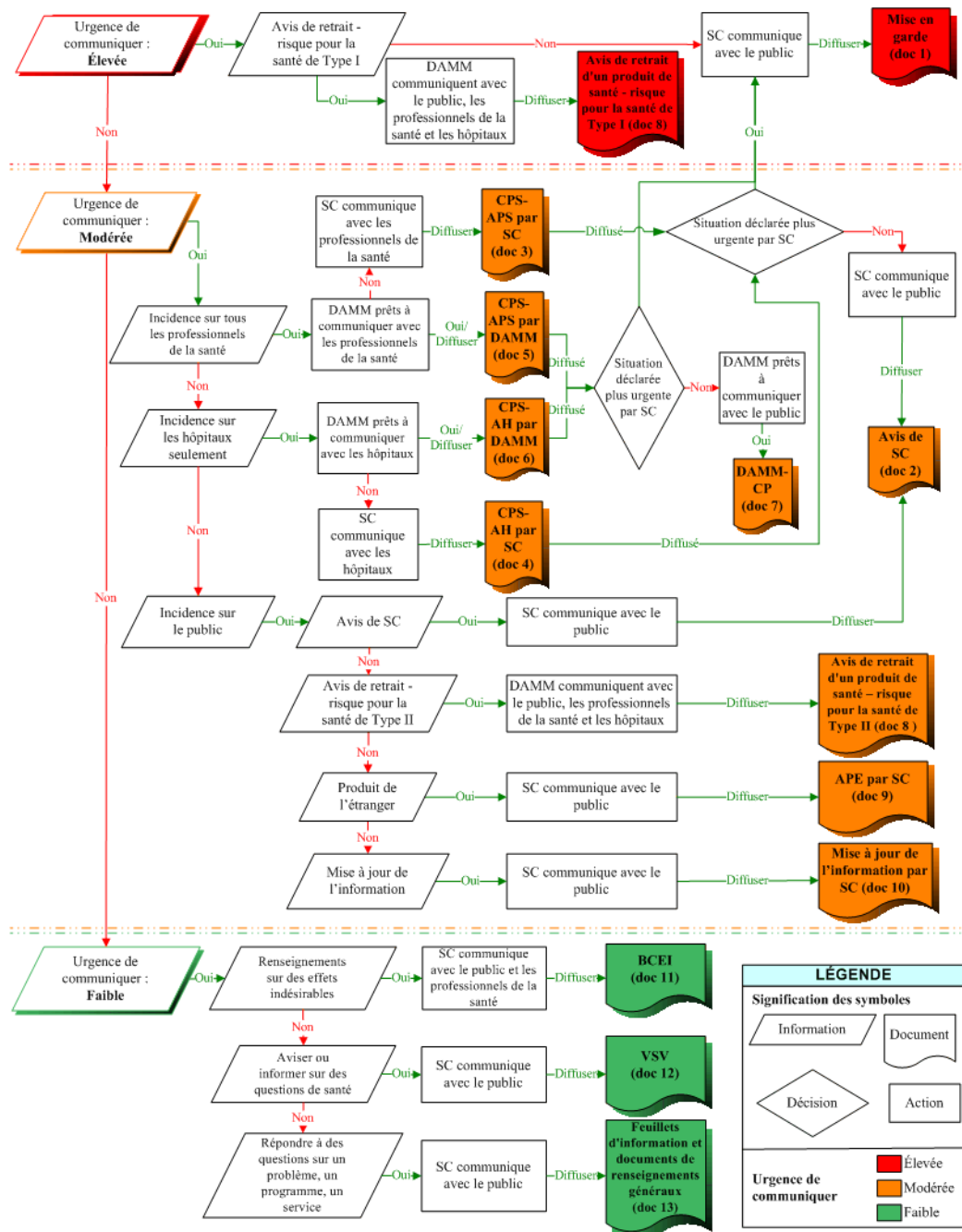
II) Avis, avertissements et retraits

Les lignes directrices de la communication des risques par Santé Canada sont décrites dans la *Description des documents actuels de communication des risques concernant les produits de santé commercialisés destinés aux humains*.¹⁰⁵

La décision d'émettre des communications de risque est basée sur des données et des évaluations scientifiques de risques que peuvent poser les produits pour la santé de la population. Santé Canada se réserve le droit de communiquer des renseignements concernant l'innocuité des produits de santé en utilisant le document de communication des risques de son choix. Lorsqu'une préoccupation émergeante à l'égard de l'innocuité d'un produit de santé est détectée, différents facteurs sont considérés afin de décider de l'urgence de communication du risque,

comme: la disponibilité et la fiabilité des données, l'ampleur du risque, la gravité de l'événement par rapport à la maladie traitée, l'étendue de l'exposition du patient, le potentiel pour prévenir ou réduire le risque dans la population de patients, la pertinence pour la pratique clinique et les répercussions disproportionnées sur des populations vulnérables (par exemple: les femmes enceintes, les enfants ou les personnes âgées).¹⁰⁵ En fonction de ces facteurs, l'urgence de communiquer le risque peut être définie comme faible, modérée ou élevée. Cette définition peut alors être utilisée dans un arbre décisionnel permettant de déterminer le choix du document de communication des risques à utiliser [Figure 3].

Figure 3: Arbre décisionnel dans le choix du document de communication des risques ¹⁰⁵



2.4.2 Avis de Santé Canada à l'étude

I) *Avis #1: Paroxétine*

Le 9 septembre 2005, Santé Canada émet un avis intitulé: *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.*¹⁸ Cet avis est tiré d'une lettre de GlaxoSmithKline Inc. (GSK) à l'intention des professionnels de la santé. Il concerne principalement les risques de l'utilisation de la paroxétine (PAXIL[®] et de PAXIL CR^{MC}) durant le premier trimestre de la grossesse. Plus précisément, il est basé sur le rapport préliminaire d'une étude épidémiologique rétrospective de 3 581 femmes enceintes exposées à la paroxétine.¹⁸ Ces résultats préliminaires indiquent qu'en comparaison à d'autres antidépresseurs, les femmes qui utilisent la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse ont un risque accru de malformations congénitales majeure (augmentation de l'ordre de 2 fois) et de malformations congénitales cardiovasculaires (augmentation de l'ordre de 2 fois). Dans l'étude mentionnée, les prévalences des malformations congénitales majeures et de malformations congénitales cardiovasculaires chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine pendant la grossesse était de 4% et de 2%, respectivement. Parmi l'ensemble des naissances, sans égard au traitement médicamenteux, la prévalence globale de ces malformations aux États-Unis est de 3% et 1% respectivement.¹⁰⁶ L'avis précise également que d'autres études sur l'utilisation des antidépresseurs durant le premier trimestre de grossesse, y

compris sur la paroxétine, ont démontré des résultats conflictuels quant au taux de malformations congénitales.^{107,108,109,18}

II) Avis #2: ISRS et autres nouveaux antidépresseurs

Le 10 mars 2006, Santé Canada émet un avis intitulé: *Lien entre les nouveaux antidépresseurs et un trouble pulmonaire grave chez le nouveau-né.*¹⁹ Cet avis s'adresse directement aux femmes enceintes qui utilisent des ISRS durant leur grossesse. Une liste d'antidépresseurs est proposée: Wellbutrin[®] (bupropion), Celexa[®] (citalopram), Cipralex[®] (escitalopram), Prozac[®] (fluoxétine), Luvox[®] (fluvoxamine), Remeron[®] (mirtazapine), Paxil[®] (paroxétine), Zoloft[®] (sertraline), Effexor[®] (venlafaxine) et Zyban[®] (bupropion). Les femmes utilisant ces médicaments sont invitées à communiquer avec leurs professionnels de la santé en raison d'un risque possible pour le bébé. Il est également précisé qu'une femme ne devrait pas interrompre son traitement sans en aviser son médecin et que l'utilisation des ISRS devrait se poursuivre seulement si les bienfaits pour la patiente surpassent les risques pour l'enfant à naître. Plus précisément, l'avis est basé sur une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) ayant démontré que l'utilisation des ISRS pendant la deuxième moitié de la grossesse pourrait être associée à un trouble appelé hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né. Dans l'étude mentionnée, les nourrissons atteints de ce trouble à la naissance étaient six fois plus susceptibles d'avoir été exposés aux ISRS que les nourrissons en santé.¹¹⁰ En somme, il est précisé que d'autres avis, concernant des complications associées aux ISRS chez les nouveau-

nés, ont été publiés par Santé Canada le 9 août 2004, le 6 octobre 2005 et le 22 décembre 2005.¹⁹

III) Avis #3: VIOXX®

Le premier octobre 2004, Santé Canada émet un avis intitulé: *Merck Sharp & Dohme (MSD) annonce le retrait volontaire de VIOXX® (rofécoxib) à l'échelle mondiale.*¹⁸ Cette avis, s'adressant aux professionnels de santé, précise que MSD a annoncé le 30 septembre 2004 le retrait volontaire à l'échelle mondiale de PrVIOXX® (rofécoxib), son médicament pour le traitement de l'arthrite et de la douleur aiguë. Cette décision est basée sur les données d'une étude clinique prospective multicentrique d'une durée de trois ans. Il s'agit de l'essai clinique contrôlé randomisé: APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX®). Dans l'étude APPROVe, il a été démontré qu'il existait un risque relatif accru d'événements cardiovasculaires confirmés, tels que crise cardiaque et accident vasculaire cérébral, après 18 mois de traitement chez les patients prenant VIOXX® comparativement à ceux recevant un placebo.^{111,112} En somme, l'avis précise que les patients devraient discuter de l'arrêt du traitement avec leurs professionnels de la santé et retourner à la pharmacie les comprimés non utilisés qu'ils ont toujours en leur possession.²⁰

2.4.3 Impact des avis sur les services de santé

Différentes études se sont intéressées à l'impact des avis d'agences réglementaires ou de compagnies pharmaceutiques sur les soins de santé. Une étude de séries temporelles a été réalisée afin de déterminer l'impact des avis émis par les agences réglementaires des États-Unis (Food and Drug Administration; FDA) et du Royaume-Uni (Committee on Safety of Medicines; CSM) sur le nombre de prescriptions d'antidépresseurs reçues aux États-Unis entre 2002 et 2005, par les enfants et les adolescents (2 à 17 ans). Cette étude a démontré une diminution du nombre de prescriptions suite aux avis du Royaume-Uni concernant le risque de pensées suicidaires chez la population pédiatrique utilisant des ISRS et des IRSN. Cependant, les auteurs précisent que les conséquences cliniques et l'impact sur la santé publique de ce changement restent inconnus.¹¹³ Les avis émis au Royaume-Uni ont aussi été associés à une diminution du nombre de prescriptions pour la paroxétine chez les patients de moins de 20 ans en Ontario.¹¹⁴ Une deuxième étude canadienne sur le même sujet, publiée en 2008 par Katz et al, a également démontré une diminution du nombre de prescriptions d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents (RR 0,86; IC95% 0,81-0,91) ainsi que chez les jeunes adultes (RR 0,90; IC95% 0,86-0,93) suite à l'avis de Santé Canada sur l'utilisation des nouveaux antidépresseurs. Cette étude a également démontré une diminution du nombre de visites médicales en raison de la dépression chez les enfants et adolescents (RR 0,90; IC95% 0,85-0,96) ainsi que chez les jeunes adultes (RR 0,91; IC95% 0,87-0,96).¹¹⁵ Des modèles de régression logistique ont également été utilisés afin de déterminer l'impact d'un

avis, envoyé par la poste à différents professionnels de la santé, sur le nombre de prescriptions reçues pour un antidépresseur. Cet avis concernant l'interaction entre des antidépresseurs et le tramadol, n'a pas permis de démontrer une diminution significative du nombre de prescriptions reçues pour un antidépresseur chez les 9 218 participants, membres d'un régime de soins de santé aux États-Unis qui avaient dans les 30 jours précédents obtenu du tramadol, un analgésique central. Ces résultats pourraient en partie être expliqués par le fait que normalement dans des situations comme celle-ci c'est l'analgésique qui sera remplacé avant l'antidépresseur. Par contre, les auteurs précisent que globalement, une tendance linéaire décroissante du nombre de prescriptions reçues par les participants était clairement observable.¹¹⁶ Les avis émis par Santé Canada au sujet des risques néonataux associés à l'utilisation des ISRS et d'autres antidépresseurs durant la grossesse ont également contribué à une augmentation du nombre d'appels reçus à Motherisk, CIT Canadien. Cependant, cette augmentation n'a pas été quantifiée.¹¹⁷ Le retrait du rofécoxib en 2004, a quant à lui été associé à une augmentation du nombre de prescriptions pour d'autres inhibiteurs de l'enzyme cyclooxygénase-2 (coxibs) en Allemagne.¹¹⁸

2.5 Conclusion de la revue de littérature

En résumé, plusieurs femmes utilisent des médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Les médicaments faisant fréquemment l'objet d'un appel dans les CIT sont probablement ceux suscitant le plus de craintes ou de doutes, chez les femmes et/ou les professionnels de la santé, en ce qui concerne leur utilisation en période gestationnel ou post gestationnelle. Plusieurs études mesurent l'utilisation

des médicaments durant la grossesse et quelques études, l'utilisation des médicaments durant l'allaitement. Les déterminants de l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement ont peu été étudiés. Puisqu'ils augmentent la probabilité qu'une femme est recours à un traitement médicamenteux durant la grossesse et l'allaitement, les déterminants de l'utilisation des médicaments durant ces deux périodes pourraient aussi augmenter la probabilité d'appeler dans un CIT. De plus, les avis émis par Santé Canada, au sujet de l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse et du retrait de médicaments, comme le rofécoxib, pourraient également avoir un impact sur le nombre d'appels reçus. Quelques études s'intéressent aux classes de médicaments fréquemment demandées dans les CIT mais aucune n'a mesuré les déterminants d'appels dans les CIT. Plus particulièrement, aucune étude n'a été réalisée sur les classes de médicaments faisant fréquemment l'objet d'appels à IMAGE, leurs indications d'utilisation et leurs déterminants d'appels et aucune étude n'a vérifié, à l'aide de modèles mathématiques appropriés, l'impact des avis de Santé Canada sur les appels reçus dans les CIT. Cette étude apportera donc des connaissances nouvelles sur l'utilisation des médicaments lors de la grossesse et de l'allaitement, ainsi que sur les médicaments fréquemment rapportés dans les CIT. Ainsi l'analyse des appels reçus au Centre IMAGE permettra d'identifier les classes de médicaments où il y a un plus grand besoin d'information, chez les professionnels de la santé, concernant les risques et bienfaits de leur utilisation durant la grossesse et l'allaitement.

3. MÉTHODOLOGIE

Deux études ont été réalisées à partir de la banque de données du Centre IMAGE. Les données utilisées ont directement été extraites de la banque de données le 30 avril 2007 dans le cadre de la première étude et le 29 mars 2008 dans le cadre de la deuxième étude.

3.1 Étude des médicaments les plus fréquemment rapportés au Centre IMAGE

3.1.1 Population à l'étude

1) Critères d'inclusion et d'exclusion

Les données recueillies ont d'abord été sélectionnées en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion de chaque étude. Dans la première étude portant sur les médicaments les plus fréquemment rapportés au Centre IMAGE, les appels inclus devaient: 1) avoir été reçus à IMAGE entre le 1^{er} janvier 2004 et le 30 avril 2007, 2) concerner une femme exposée ou désirant utiliser un médicament durant la grossesse et l'allaitement et 3) la femme concernée devait être âgée entre 14 et 50 ans.

Les appels inclus devaient avoir été reçus après le 1^{er} janvier 2004, date correspondant au début de l'utilisation de IMAGE^{Net}© pour la saisie des données par IMAGE. Ils devaient également avoir été reçus avant le 30 avril 2007, date du début de l'étude.

Seulement les appels concernant trois catégories de femmes ont été inclus. La première catégorie [Grossesse exposée (GE)], correspond à des appels au sujet de femmes enceintes qui prenaient déjà le médicament au moment de l'appel. La deuxième catégorie [Grossesse non exposée (GNE)], correspond à des appels au sujet de femmes enceintes qui ne prenaient pas le médicament rapporté au moment de l'appel mais dont le professionnel traitant désire vérifier les risques et bienfaits de ce médicament durant la grossesse, en vue d'une utilisation chez sa patiente. La troisième catégorie [Allaitement (A)], correspond à des appels au sujet de femmes exposées ou non à un médicament durant la période d'allaitement. Les appels enregistrés dans d'autres catégories ont été exclus des analyses.

Les appels inclus devaient également concerner des femmes âgées entre 14 et 50 ans. Cette période correspond à la définition d'une femme en âge de procréer utilisée par les Diététistes du Canada (DC) lorsqu'il est question de recommander la prise d'acide folique chez les femme qui planifient une grossesse.¹¹⁹

Les appels n'ont pas été exclus en fonction des données manquantes. Cependant, pour s'assurer que les appels provenaient de professionnels de la santé, les appels provenant de demandeurs inconnus ou des femmes ont été exclus.

Au niveau des analyses, les indications d'utilisation ont été étudiées seulement pour les cinq classes de médicaments les plus souvent rapportées dans la banque de données. Cependant, afin d'identifier les déterminants d'appels à IMAGe, les dix classes les plus souvent rapportées ont été utilisées.

II) Modifications apportées aux données

Afin de rendre les données propres à l'analyse, il a été nécessaire de les nettoyer. Cela consistait à identifier des signes alphanumériques qui n'ajoutent pas d'information (par exemple, ' ? ' et ' - ') et à les remplacer par des espaces vides, c'est-à-dire des données manquantes. Par la suite, les variables pouvant être entrées à la main dans IMAGeNet© devaient être standardisées. En partie parce que les données n'ont pas toutes été collectées par la même personne, une même information pouvait être écrite de différentes façons. Cela fait référence à deux variables : la gravidité et l'âge gestationnel des femmes enceintes lors de l'appel. En premier lieu, la moyenne a été utilisée lorsqu'elle correspondait à un nombre entier (par exemple, pour l'âge gestationnel, 23 aurait été utilisé pour remplacer ' 22-24 ' semaines). En second lieu, lorsque la moyenne n'était pas un nombre entier (par exemple, pour la gravidité, une moyenne de 2,5 pour l'information ' 2 ou 3 ' grossesses), la valeur inférieure a été utilisée lorsque cette situation s'est présentée pour la première fois dans la banque de données, la valeur supérieure a été utilisée lorsque cette situation s'est présentée pour une deuxième fois et ainsi de suite. Finalement, le trimestre gestationnel a été calculé à l'aide de l'âge gestationnel puisque cette information n'était pas dans la banque de données.

Somme toute, cette réorganisation des données a permis de minimiser le nombre de données manquantes.

III) Unité d'analyse

Dans cette étude, la demande d'information a été utilisée comme unité d'analyse car la majorité des appels concernaient plus d'une classe de médicaments. Observer plusieurs demandes d'information concernant différentes classes de médicaments au sein d'un même appel permet donc de donner un portrait plus juste du poids réel qu'occupe chaque classe de médicaments dans l'ensemble du besoin d'information.

3.1.2 Devis de l'étude

Les données de cette étude ont été recueillies de manière transversale, c'est-à-dire ponctuellement dans le temps pour une femme donnée. Chaque appel correspond à la situation particulière d'une femme à un moment précis dans le temps. Néanmoins, toutes les données ont été recueillies à des moments différents, ce qui permet d'observer des tendances de façon rétrospective. Cette étude est aussi observationnelle puisque l'expérimentateur ne contrôle en aucun temps l'exposition aux médicaments. Finalement, c'est une étude descriptive, c'est-à-dire qu'elle rapporte un phénomène observé sans en perturber le déroulement.

3.1.3 Variables

Dans cette étude, la variable indépendante correspond aux trois catégories de femmes étudiées (GE, GNE, A). C'est une variable catégorielle nominale. Les fréquences d'appels ont été générées dans chaque catégorie afin de déterminer les classes de médicaments les plus souvent rapportées. Cette information est aussi une variable catégorielle nominale et correspond aux médicaments identifiés en fonction des classifications AHFS et ATC. En raison de leur variabilité, deux classes de médicaments ont été reclassées afin d'inclure plusieurs appellations possibles [différents codes AHFS]: les anti-inflammatoires (agents anti-inflammatoires [AHFS: 52:08], AINS [52:08.20; 28:08.04], anti-inflammatoires divers [52:08.92; 28:08.04.92]) et les antibiotiques (pénicillines [08:12.16], quinolones [08:12.18], céphalosporines [08:12.06], macrolides [08:12.12], sulfonamides [08:12.20], aminoglycosides [08:12.02], tétracyclines [08:12.24] et antibiotiques divers [08:12.28.92]). Les appellations portant la mention divers peuvent inclure des médicaments topiques.

Des fréquences ont aussi été calculées afin de déterminer les indications d'utilisation les plus fréquentes chez les utilisatrices des classes de médicaments les plus souvent rapportées à IMAGE. Dans la banque de données, ces indications sont définies au moyen de la terminologie MedDRA.⁹⁷ Les termes MedDRA ont été utilisés comme variable dépendante de type catégorielle nominale. Toujours en raison d'une importante variabilité, elles ont été reclassées en fonction de l'arborescence MedDRA et des indications rapportées, dans chaque classe de médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Par exemple, le Tableau 4

présente la réorganisation des indications pour l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse [Tableau 4].

Tableau 4 : Réorganisation des indications de l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse à partir des termes MedDRA rapportés.

Réorganisation	Termes MedDRA rapportés
Troubles dépressifs	'Dépression', 'Dépression majeure', 'Dépression du post-partum', 'Troubles dépressifs', 'Humeur dépressive', 'Altérations de l'humeur avec symptômes dépressifs', 'Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive et anxiété associée', 'Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive'
Troubles anxieux	'Anxiété', 'Anxiété généralisée', 'Trouble anxieux', 'Symptômes de l'anxiété', 'Troubles et symptômes de l'anxiété', 'Troubles anxieux NCA', 'Stress post-traumatique', 'Agoraphobie', 'Trouble panique avec agoraphobie', 'Trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse', 'Dysthymie', 'Troubles de la personnalité avec comportement anxieux (groupe C)', 'Choc', 'Phobie sociale', 'Choc traumatique', 'Stress du post-partum', 'Symptôme de panique', 'Symptômes de panique', 'Symptômes du stress', 'Troubles de l'adaptation', 'Trouble de l'adaptation'
Troubles psychotiques	'Troubles de la personnalité et du comportement', 'Affections psychiatriques', 'Symptôme psychiatrique', 'Symptômes psychiatriques NCA', 'Troubles psychiatriques NCA', 'Schizophrénie', 'Trouble de la personnalité', 'Trouble psychotique', 'Trouble psychotique NCA', 'Troubles de la personnalité NCA', 'Actes thérapeutiques psychiatriques', 'Schizophrénie NCA', 'Schizophrénie et autres troubles psychotiques', 'Thérapies psychiatriques', 'Troubles et perturbations cognitifs et de l'attention', 'Troubles schizo-affectifs et schizophréniformes'
Trouble bipolaire	'Trouble bipolaire', 'Troubles bipolaires', 'Troubles de l'humeur maniaques et bipolaires', 'Trouble bipolaire II', 'Trouble bipolaire I'
Troubles de l'humeur	'Troubles de l'humeur NCA', 'Trouble obsessionnel compulsif', 'Humeur modifiée', 'Anomalies et troubles de l'humeur NCA', 'Altérations de l'humeur avec symptômes maniaques', 'Attaque de panique', 'Trouble panique', 'Troubles paniques', 'Déficit de l'attention/hyperactivité', 'Hypocondrie', 'Irritabilité', 'Syndrome prémenstruel', 'Trouble cyclothymique', 'Trouble de l'humeur dû à une affection médicale', 'Trouble de personnalité antisociale'
Insomnie	'Insomnie', 'Traitement des troubles du sommeil', 'Insomnie de début de nuit', 'Troubles du sommeil (incl sous-types)', 'Troubles et anomalies du sommeil'
Migraine	'Prophylaxie de la migraine', 'Céphalées migraineuses', 'Migraine', 'Céphalées NCA', 'Céphalée post-traumatique'
Douleurs	'Fibromyalgie', 'Douleur neuropathique', 'Douleur et gêne NCA', 'Douleur', 'Prise en charge de la douleur', 'Thérapie relaxante musculaire', 'Douleurs gastro-intestinales et abdominales (excl bouche et gorge)'
Arrêt du tabagisme	'Consommation de tabac', 'Symptômes de privation de tabac', 'Fumeur de tabac'
Troubles alimentaires	'Trouble alimentaire', 'Anorexie', 'Anorexie mentale', 'Boulimie', 'Régime amaigrissant'

Lors de l'identification des déterminants d'appels, soit les caractéristiques des femmes qui ont une influence sur la probabilité d'appeler IMAGE au sujet d'une classe en particulier en comparaison à l'ensemble des autres classes, les cinq classes de médicaments les plus fréquentes dans le groupe GE ont été utilisées comme variable indépendantes. Les variables dépendantes sont les autres caractéristiques des femmes. L'âge maternel a été mesuré en continu. Par contre, la gravidité et le trimestre gestationnel étaient des variables catégorielles ordinales, alors que le type de professionnel de la santé ayant effectué l'appel, une variable catégorielle nominale. Le trimestre gestationnel a été catégorisé en fonction du nombre de semaines de gestation: premier trimestre (0-14 semaines de gestation), deuxième trimestre (15-26 semaines de gestation) et troisième trimestre (> 26 semaines de gestation), le premier trimestre ayant été utilisé comme valeur de référence. La gravidité a été mesurée à l'aide des catégories suivantes: 0, 1, 2-3 ou >3 grossesses précédentes, où 0 a été utilisé comme valeur de référence. Puisque les femmes qui allaitent ont eu au moins une grossesse, les catégories chez ce groupe de femmes n'incluent pas la valeur 0, c'est donc la valeur 1 qui a été utilisée comme référence. Les professionnels de la santé ont été classés en quatre groupes: pharmacien (officine, hospitalier, résident ou étudiant), médecin (généraliste, spécialiste, incluant les psychiatres et les obstétriciens gynécologues, résident ou externe), personnel infirmier (hospitalier, communautaire ou d'info santé) ou autres professionnels (sage-femme, diététiste, dentiste et conseiller en génétique). Finalement, les habitudes de vie ont été mesurées de façon dichotomique, soit l'utilisation oui ou non de tabac, d'alcool et de drogues illicites.

3.1.4 Analyses statistiques

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel d'analyses statistiques SAS© (version 8.2 ; SAS Institute, Cary, NC).

Des statistiques descriptives ont été calculées afin de déterminer les caractéristiques des femmes pour lesquelles les professionnels de la santé ont fait appel à IMAGE durant la période d'étude. Ces caractéristiques comprennent l'âge maternel, la gravidité, le trimestre gestationnel, la consommation de tabac, d'alcool et de drogues illicites, ainsi que le type de professionnel ayant fait l'appel. La moyenne a été calculée pour l'âge maternel alors que des proportions ont été utilisées pour les autres variables catégorielles ou dichotomiques.

Afin de déterminer les classes de médicaments faisant le plus fréquemment l'objet d'une demande d'information au Centre IMAGE, la procédure d'analyse de fréquences a été utilisée. Le logiciel SAS présente les classes de médicaments en ordre croissant, allant de la classe la plus fréquemment demandée, à celle la moins souvent demandée. Cette procédure a d'abord été réalisée dans la première catégorie d'appels GE; les cinq classes de médicaments les plus fréquemment demandées ont été identifiées. Par la suite, les fréquences d'appel pour ces cinq classes de médicaments ont été déterminées dans les deux autres catégories d'appels (GNE, A).

Afin de déterminer les indications les plus fréquentes des classes de médicaments les plus demandées, la même procédure que pour les classes de médicaments a été utilisée, soit l'analyse de fréquences. Dans les cinq classes de médicaments les plus souvent demandées, pour chaque catégorie d'appels indépendamment (GE, GNE, A), les fréquences des indications ont été générées. Les trois indications les plus fréquentes ont été identifiées.

Afin d'identifier les déterminants d'appel à IMAGE au sujet des classes de médicaments fréquemment demandées en comparaison à l'ensemble des autres classes, des modèles de régression logistique GEE (Équations généralisées d'estimation; Generalised Estimating Equations) univariés et multivariés ont été réalisés. Les variables incluses dans les modèles sont l'ensemble des caractéristiques des femmes énumérées précédemment (section 3.2.3 Variables). Cela permet d'obtenir des ratios de cotes (RC), en anglais 'Odds Ratio' (OR). Un RC est statistiquement significatif lorsque son intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ne comprend pas la valeur nulle (1) et que son p (p -value) est inférieur à 0,05. L'IC 95% indique que le résultat obtenu se retrouvera dans cet intervalle avec une probabilité de 95%. Ainsi, un résultat statistiquement significatif est considéré comme une association entre deux variables. Les modèles univariés (RC bruts) mesurent l'association entre une caractéristique maternelle et l'appel au sujet d'une classe de médicaments en particulier, en comparaison à un appel pour une autre classe. Les modèles multivariés (RC ajustés) mesurent l'association entre une caractéristique maternelle et l'appel au sujet d'une classe de médicaments en particulier, en comparaison à un appel pour une autre classe, en tenant compte de l'effet des autres caractéristiques des femmes.

3.2 Étude de l'impact des avis de Santé Canada sur le nombre d'appels reçus au Centre IMAGE

3.2.1 Population à l'étude

I) Critères d'inclusion et d'exclusion

Dans la deuxième étude, portant sur l'impact des avis de Santé Canada sur le nombre d'appels reçus à IMAGE, les appels inclus devaient être reçus entre le premier décembre 2003 et le 29 mars 2008. Pour les analyses stratifiées portant sur les antidépresseurs et les anti-inflammatoires, les appels inclus devaient uniquement concerner ces deux classes de médicaments. Les appels n'ont pas été sélectionnés en fonction des caractéristiques maternelles dans le but de déterminer un impact sur l'ensemble de l'utilisation du CIT IMAGE.

II) Modifications apportées aux données

Afin de couvrir la période à l'étude, les appels ont été classés en fonction du mois de l'année et de la semaine ouvrable auxquels ils ont été reçus, ce qui permettait d'obtenir des fréquences hebdomadaires. En tout, 226 fréquences hebdomadaires ont été calculées dans trois groupes d'appels: 1) l'ensemble des appels indépendamment de la classe de médicaments, 2) les appels dont les antidépresseurs étaient le sujet principal [AHFS 28:16.04] et 3) les appels dont les

anti-inflammatoires étaient le sujet principal [AHFS 28:08.04]. La première semaine correspond à la semaine débutant le 1^{er} décembre 2003 et se terminant le 5 décembre 2003, alors que la dernière semaine correspond à celle débutant le 24 mars 2008 et se terminant le 29 mars 2008.

III) Unité d'analyse

Ainsi, l'unité d'analyse est la fréquence hebdomadaire d'appel dans les trois groupes d'appels à l'étude.

3.2.2 Devis de l'étude

L'étude est une analyse de séries temporelles. Les données ont été recueillies de manière transversale et répétées dans le temps, ce qui permet l'observation des tendances.

3.2.3 Variables

Les mois de l'année ont été utilisés comme variable indépendante, de décembre 2003 à mars 2008. Les variables dépendantes sont dichotomiques, soit l'utilisation oui ou non d'un médicament en général et l'utilisation oui ou non d'un antidépresseur et d'un anti-inflammatoire. [Annexe I : Tableau résumé de l'étude]

3.2.4 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques de cette étude ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS© (version 8.2 ; SAS Institute, Cary, NC).

Des statistiques descriptives ont été calculées afin d'observer pour l'ensemble des appels inclus, les variables suivantes : l'âge maternel, le statut des femmes [Grossesse, Allaitement ou Autres] au moment de l'appel, le nombre de grossesses antérieures, le trimestre gestationnel ainsi que la consommation de tabac, d'alcool et de drogues.

Le nombre moyen d'appels a été calculé en utilisant les six mois précédents l'événement [pré-événement] et les six mois suivants l'événement [post-événement], et ce pour les trois événements à l'étude. Ces événements sont 1) l'avis concernant le risque de malformation congénitale associé à l'utilisation de la paroxétine durant le premier trimestre gestationnel, ¹⁸ émis le 29 septembre 2005, 2) l'avis concernant le risque d'hypertension pulmonaire du nouveau-né associé à l'exposition aux ISRS durant la grossesse, ¹⁹ émis le 10 mars 2006 et 3) l'avis annonçant le retrait du rofécoxib, ²⁰ émis le 30 septembre 2004. Le test t de Student a été utilisé afin de déterminer si les différences entre les moyennes comparées (pré et post événements) étaient statistiquement significative (*p-value* < 0,05) pour chacun des trois avis. Subséquemment, à l'aide des fréquences mensuelles, des graphiques en courbes (Section 4.2.4) ont été produits pour chacun des trois groupes d'appels à l'étude (tous les appels confondus, les appels concernant uniquement les antidépresseurs et les appels concernant uniquement

les anti-inflammatoires). Les graphiques des courbes du nombre d'appels hebdomadaires ont permis l'observation visuelle des tendances relatives aux trois avis de Santé Canada.

Par la suite, des analyses à l'aide de modèles de séries temporelles ont été utilisées dans le but de déterminer l'impact des avis de Santé Canada concernant l'utilisation des antidépresseurs (Paroxétine & ISRS et autres nouveaux antidépresseurs) lors de la grossesse et le retrait du rofécoxib, sur le nombre d'appels reçus à IMAGE. L'impact des avis sur l'exposition aux antidépresseurs a été vérifié sur l'ensemble des appels reçus à IMAGE durant la période à l'étude (tous les appels confondus). L'impact de ces avis a aussi été vérifié sur les appels au sujet des antidépresseurs exclusivement, durant la même période. Similairement, l'impact du retrait du rofécoxib a été vérifié sur l'ensemble des appels reçus à IMAGE, ainsi que sur les appels concernant les anti-inflammatoires exclusivement, pour les 226 semaines couvrant la période de l'étude.

Une série temporelle (ou chronologique) est une suite d'observations mesurées à intervalle régulier dans le temps, par exemple: à chaque semaine, mois, année, etc. Ce lien ordonné entre les données dans le temps permet de modéliser une tendance à l'aide de variables aléatoires qui elles, sont considérées indépendantes entre elles et de même variance.

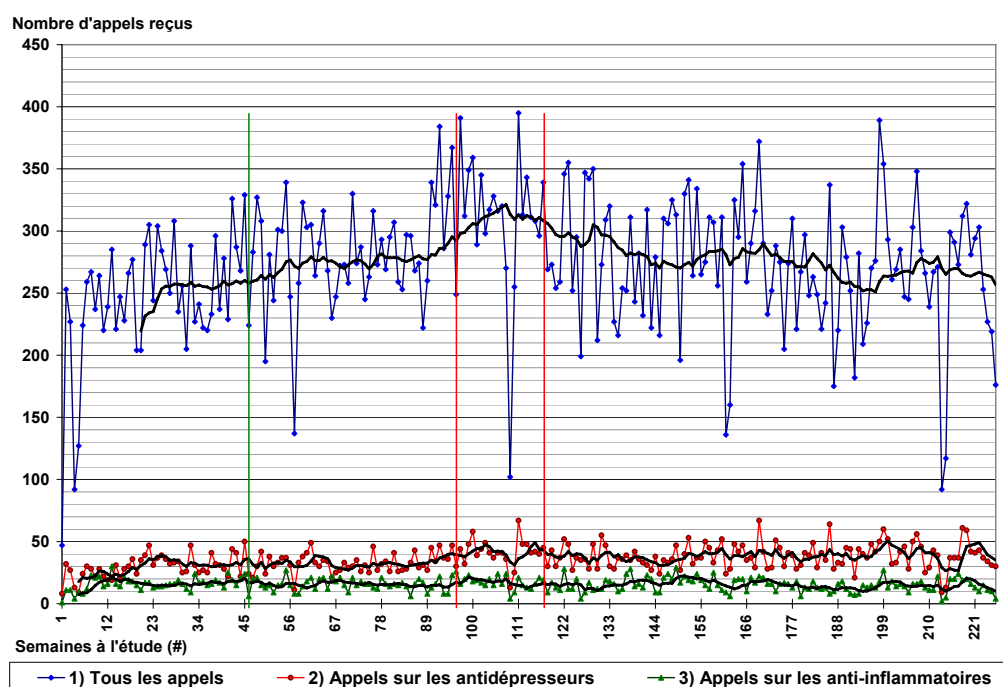
Une série temporelle est définie telle que:

$$Y_t = m_t + s_t + \varepsilon_t$$

Dans cette formule, Y est la variable d'intérêt mesurée à un intervalle de temps t . Dans notre étude, cela correspond au nombre d'appels hebdomadaires reçus à IMAGE. L'évolution du nombre d'appels dans le temps (la tendance) est ainsi définie à l'aide de l'organisation des variables aléatoires (m , s et t) indicée par le temps, ce qui correspond à un processus aléatoire. La variable m est une tendance à long terme qui traduit l'évolution globale de la série. La variable s , mesure les effets saisonniers, c'est-à-dire des augmentations ou diminutions périodiques du nombre d'appels se répétant de façon constante au cours des années. Pour sa part, la variable ε est un terme d'erreur (ou bruit). Lorsqu'il y a absence de tendance, la variable ε est la seule à expliquer la série temporelle, ce phénomène est alors nommé un bruit blanc. L'analyse de séries temporelles est une méthode d'analyse qui nécessite plusieurs étapes ainsi que le jugement critique de l'expérimentateur. La méthode statistique utilisée est la procédure de Box Jenkins.¹²⁰ Trois étapes la constitue, 1) l'identification du modèle candidat, 2) l'estimation des paramètres et 3) le diagnostique. Ces étapes sont répétées jusqu'à l'obtention d'un modèle jugé adéquat par l'expérimentateur. La première étape est de rendre la série stationnaire, c'est-à-dire d'éliminer l'effet d'une tendance de base (dépendance des données entre elles ou autocorrélation) ainsi que les tendances saisonnières (par exemple, le fait que moins d'appels sont émis à IMAGE durant l'été ainsi que durant la période des fêtes). Mathématiquement, cela consiste à modifier la série d'origine afin de stabiliser sa moyenne et sa variance et ainsi d'obtenir une série dite intégrée. Cette modification s'effectue à

l'aide d'une transformation de Box Cox ^{121,122}, une transformation logarithmique permettant d'obtenir la normalité des données, ainsi que par la modélisation de la moyenne mobile intégrée autorégressive ARIMA (Auto-Regressive Integrated Moving Average). La moyenne mobile est une courbe de tendance suivant l'évolution des données réelles dans le temps mais ayant subies des modifications logarithmiques pour la rendre stationnaire [Figure 4].

Figure 4: Observation des moyennes mobiles obtenues à partir des appels reçus à IMAGe en fonction du temps dans les trois groupes d'appels étudiés.



Ces modifications sont représentées par les ordres p (la composante autorégressive), d (la composante intégrée) et q (la composante de la moyenne mobile).^{123,124,125} Les ordres sont habituellement compris entre 0 et 2. Dans la majorité des cas, les données sont corrélées entre-elles (p) au *lag* 1, le premier

intervalle de temps défini. Dans notre étude, les *lag* représentent les numéros associés à chacune des semaines à l'étude, se situant entre 1 et 226. L'ordre d'intégration (d) est normalement fixé à : 0 si la série est stationnaire, 1 s'il y a une tendance linéaire entre les données (dans la majorité des cas) et 2 s'il y a une tendance quadratique. L'ordre (q) de la moyenne mobile est normalement ajusté si une augmentation soudaine de l'écart type est repérable à un intervalle donné tel que $q=lag$.¹²⁶ Les corrélogrammes permettent de valider les ordres choisis afin d'ajuster le mieux possible la moyenne mobile aux données [Figure 5]. Pour chaque intervalle de temps à l'étude (*lag*), les corrélogrammes précisent la covariance et la corrélation entre les données, ainsi que l'écart type.

Figure 5: Corrélogrammes utilisés dans l'identification des modèles ARIMA

Autocorrélations				
Lag	Covariance	Corrélation	-1 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1	Écart type
1	128425	0.21532	. *****	0.066519
2	40679.430	0.06820	. * .	0.069535
3	78669.027	0.13190	. ***	0.069830
4	143750	0.24102	. *****	0.070924

Autocorrélations partielles		
Lag	Corrélation	-1 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 1
1	0.25211	. *****
2	0.04360	. * .

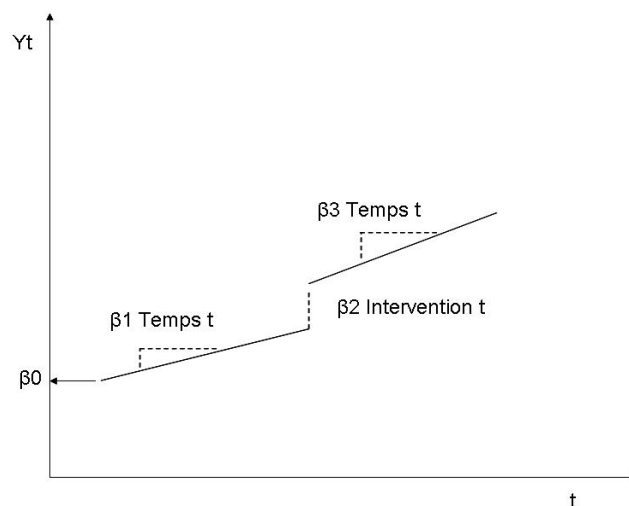
L'identification du modèle candidat consiste à minimiser les fonctions d'autocorrélations (FAC) et d'autocorrélations partielles (FACP) afin d'obtenir une corrélation se rapprochant le plus possible de 0 tout au long de la série (série stationnaire). De plus, il est nécessaire de conserver des autocorrélations non significatives, c'est-à-dire ne dépassant pas les limites de l'intervalle de confiance à 95% (représenté par les lignes verticales des corrélogrammes) et ayant un écart type minimal. Une augmentation de l'écart type peut indiquer que la série est surdifférenciée¹²⁷ Inversement, lorsque les critères de Akaike (AIC; Akaike information criterion) et de Schwartz Bayesian (SBC; Schwartz Bayesian criterion) sont significatifs (<0,05), cela signifie que le modèle ARIMA est bien ajusté.¹²⁶ Ces critères d'information sont obtenus directement à l'aide du logiciel d'analyse statistique. L'analyse des séries temporelles permet entre autre de mesurer l'impact d'un évènement ou d'une intervention externe. Ces séries temporelles sont dites interrompues ou segmentées, puisque les modèles de régression qui les constituent cherchent à déterminer une différence de tendances entre les données avant et après l'évènement. Le logiciel d'analyse effectue également l'estimation des paramètres (β) du modèle qui vient d'être identifié [Figure 6]. Les paramètres ainsi modélisés peuvent être décrits par la formule suivante^{128,129}:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 \text{ Temps } t + \beta_2 \text{ Intervention } t + \beta_3 \text{ Temps après l'intervention } t + \varepsilon_t$$

Dans cette équation, β_0 correspond au niveau initial; β_1 à la variation de Y pour une unité de temps t; β_2 à une variation immédiatement après l'intervention

ou l'événement (impact) et β_3 à la variation de la tendance β_1 suite à l'intervention.¹²⁹

Figure 6: Représentation graphique de l'estimation des paramètres lors de l'analyse des séries temporelles interrompues.^{129,130}



Afin de vérifier l'impact des avis sur la nouvelle série stationnaire, des variables indicatrices sont utilisées (dummy variables). Elles permettent de supposer un effet permanent (> 0 jusqu'à la fin de la série) ou temporaire ($= 0$ à la fin de la série) ainsi que graduel (qui augmente progressivement de 0 à 1 jusqu'à la fin de la série) ou soudain (qui augmente rapidement à 1 suite à l'événement).¹²⁴ La procédure se termine par le diagnostique ou la validation du modèle. Cela consiste à éliminer la possibilité que la série soit un effet aléatoire, c'est-à-dire l'absence d'une tendance réelle ou un bruit blanc (ϵ). Les autocorrélations des résidus du modèle estimé sont ainsi testées pour leur significativité statistique à l'aide de la statistique de Quenouille (Q) proposée par Box et Ljung. La statistique Q se base sur la somme des carrés des

autocorrélations de la série pour tester l'hypothèse que les coefficients d'autocorrélation sont nuls (p -value $<0,05$). Elle suit une distribution du khi carré.^{131,132}

3.3 Pertinence de la recherche

L'étude des médicaments qui font le plus souvent l'objet d'une demande d'information au Centre IMAGE est la première à étudier scientifiquement les données générées par ce centre. Comme la plupart des études portant sur les CIT proviennent d'autres pays, il est intéressant de se demander si les classes de médicaments générant des appels à IMAGE au Québec, les indications d'utilisation, les déterminants augmentant la probabilité que ces classes génèrent un appel, ainsi que les tendances d'appel observées, sont comparables à ce qui est observé dans ces CIT. Également, peu d'études présentent des facteurs potentiellement confondants comme les habitudes de vie des femmes ou sont disponibles sur les médicaments faisant fréquemment l'objet d'une demande dans les CIT durant la période d'allaitement. Aucune à ce jour ne s'est intéressée aux déterminants d'appel dans les CIT. Cette étude est aussi très intéressante puisqu'elle donne un aperçu des craintes entourant l'utilisation des médicaments durant la période gestationnelle et durant la période d'allaitement, ce qui lui confère un intérêt en santé publique en démontrant des tendances relatives à un besoin d'information chez le personnel traitant. L'étude de l'impact des avis de Santé Canada sur les appels reçus au Centre IMAGE permettra de pouvoir tenir compte de l'effet des avis sur cette composante du système de santé lors de la réalisation de prochaines études économiques. L'impact des avis de Santé

Canada, concernant les risques associés à l'exposition aux médicaments durant la grossesse et le retrait des médicaments, n'avait jamais été vérifié sur l'utilisation des CIT. Ces études apportent donc des données supplémentaires et complémentaires à la littérature et font avancer l'état des connaissances sur l'utilisation des médicaments fréquemment l'objet d'une demande dans les CIT durant la grossesse et lors de l'allaitement.

3.4 Considération éthique et formulaire de consentement

Ce protocole a été approuvé par le comité d'éthique à la recherche (CER) du CHU Sainte-Justine. Il suit les normes éthiques puisque l'étude ne fait encourir aucun risque physique, psychologique ou social aux femmes participantes. De plus, il est impossible d'identifier ou de retracer ces dernières à partir de la banque de données. Lors de l'appel, le professionnel peut donner son propre nom ou les initiales de la femme mais peut également conserver l'anonymat. Un système d'anonymisation des appels brouille les initiales des femmes et les renseignements relatifs aux professionnels de la santé. Aucune donnée permettant d'identifier les femmes ou les professionnels n'est informatisée ou utilisée à des fins d'analyse ou de publication.

4. RÉSULTATS

La section suivante présente les résultats obtenus sous forme d'articles scientifiques en anglais (versions originales). Les sections 'Introduction', 'Méthodologie', 'Discussion' et 'Conclusion' des articles contiennent des informations qui sont présentées en français dans ce mémoire aux sections portant les mêmes titres. Les résultats proprement dits sont présentés sous forme de tableaux aux sections 4.1.4 et 4.2.4.

4.1 Health care providers' requests to Teratogen Information Services on medication use during pregnancy and lactation

4.1.1 Informations sur l'article

Auteurs: Gendron M.P., Martin B., Oraichi D., Bérard A.

Publié dans: The European Journal of Clinical Pharmacology (EJCP)

Eur J Clin Pharmacol. 2009 May; 65(5):523-31. Epub 2009 Jan 24.

Inclus et reproduit avec la permission des coauteurs et de l'éditeur(s)

I) Page couverture

**Health care provider request's to Teratogen Information Services
(TIS) on medication use during pregnancy and lactation**

Marie-Pierre Gendron BSc ^{1,2}
Brigitte Martin BPharm, MSc ³
Driss Oraichi PhD ²
Anick Bérard PhD ^{1,2}

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

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

³ Department of Pharmacy, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

The infrastructure used for this study was supported by the Canadian Foundation for Innovation (CFI). Marie-Pierre Gendron is the recipient of a master's research bursary from the CHU Sainte-Justine's Foundation and the Foundation for research into children's diseases (Foundation of stars). 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.

No conflicts of interest to declare

Word count abstract: 237

Word count text: 3170

II) Résumé

Background: Medication use during pregnancy and lactation is prevalent. However, current knowledge of the risks and benefits of medication use during pregnancy and lactation is incomplete as the best available evidence has been obtained from cohort studies of inadvertent exposures and registries. This situation may partly explain health care providers' (HCP) risk perceptions and thus the increasing number of calls to Teratogen Information Services (TIS).

Objectives: The objectives of this study were (1) to identify the medication classes for which HCP are seeking counselling from the IMAGE center, a Quebec TIS; (2) to identify the medical conditions for which medication classes were used during pregnancy and lactation; (3) to identify and quantify predictors of medication information requests during pregnancy and lactation.

Methods: A retrospective analysis of data was conducted within the population served by the IMAGE center, a TIS based at CHU Ste-Justine in Montreal, Quebec, Canada, that serves the French population of Canada. To be included, calls had to be received between January 1, 2004 and April 30, 2007, and the subject of the call had to be directly associated with the exposure, or not, of a pregnant woman or breastfeeding woman to medication. Multivariate Generalized Estimating Equation (GEE) regression models were performed to identify predictors of medication requests.

Results: A total of 11 076 requests regarding medication exposure during pregnancy, 12 055 requests regarding pregnant women before the exposure took place, and 13 364 requests regarding lactation were included for analyses. Pregnant women were most frequently exposed to antidepressants (17,3%), antibiotics (6,3%), and benzodiazepines (5,3%). Prior to drug exposure, the most frequent inquiries by HCP were on antibiotics (11,0%), anti-inflammatory (6,0%), and antiemetics (5,1%). Inquiries concerning lactating women most frequently requested information on the drug classes of antidepressants (10,8%), antibiotics (9,1%), and anti-inflammatory drugs (7,8%). Depressive disorders were an indication of antidepressant, benzodiazepine and antipsychotic exposures reported to IMAGE. Associations were found between medication use and maternal age, previous pregnancies, trimester of pregnancy at the time of the call and lifestyle habits.

Conclusions: The IMAGE received frequent inquiries on antidepressant, antibiotic, and benzodiazepine exposures, with depressive disorder being the most frequently declared indication. Predictors of medication requests were identified among exposed women during pregnancy, and breastfeeding women. These results emphasize the need for effective studies on drug use during pregnancy and lactation and for better knowledge transfer programs.

Keywords: Cross-sectional study, IMAGE, Lactation, Medications, Predictors, Pregnancy

4.1.2 Introduction

Medication exposure during pregnancy and lactation is frequent. Drug utilization studies carried out during the gestational period have shown that 23%-85% of pregnant women use prescribed medications.^{23,24,25,26,27} These proportions increase to between 92 and 99% when multivitamins and minerals are also taken into consideration.^{27,28,29} The prevalence of prescribed medication use differs between countries.^{24,25,29,31,32} In Canada, 27% of pregnant women reported using prescribed medications in 2001-2002, with this proportion being slightly higher than the national average in Quebec (29%).³⁰ According to the 'Quebec Pregnancy Registry', half of the women pregnant between 1997 and 2003 filled a prescription in this same period, with 65.4% of these prescriptions filled during the first trimester of pregnancy.³⁴ In Canada and the USA, the most frequently prescribed medication classes during pregnancy are analgesics (14-42%), respiratory drugs (6-18%), and anti-infective agents or antibiotics (9-40 %).^{23,30} Studies have also shown that between 28 and 53% of women use medication during lactation, and this can increase to 66-72% when multivitamins are included in the calculation.^{25,35,36} A study carried out in the USA has shown that the most frequently prescribed medications for breastfeeding women are multivitamins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, progestins, antimicrobials, and decongestants.³⁷ In recent years, warnings from regulatory agencies have resulted in an increased awareness among women and physicians. Sanz and al. reported that the perceived teratogenic risks related to medication use during pregnancy were higher than the recognized risks for all drugs included in their

study, for both women and physicians.¹³³ This perception may be one of the possible explanations for the high demand on Teratogen Information Services (TIS) to provide evidence-based information on medication use during pregnancy and lactation. To date, there has been no study on the most frequently requested information on medication classes by HCP to the TIS of the province of Quebec; in addition, the predictors of medication information requests during pregnancy and lactation periods are still unknown. Hence, the aims of our study were to: (1) identify the medication classes for which HCP are seeking counselling from the IMAGE center, a Quebec TIS; (2) identify the medical conditions for which medications were used; (3) identify and quantify predictors of medication information requests to IMAGE between 2004 and 2007.

4.1.3 Méthodologie

Study Design and Study Population

A retrospective analysis of data collected cross-sectionnally was conducted within the population of pregnant or breastfeeding women taking medications for whom their HCP called the IMAGE center to inquire on the risks and benefits of their medication exposure. Calls were included in the study if they: (1) concerned women exposed to medications during pregnancy or during lactation, (2) were received by the IMAGE center between January 1, 2004, and April 30, 2007, and (3) concerned women aged between 14 and 50 years old. Ethics approval was obtained from CHU Ste-Justine's ethics committee.

The IMAGE Center

The IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) center, a TIS based at CHU Ste-Justine, Montreal, Quebec, Canada (a university mother-child hospital), is a free service over the telephone which provides to the HCP counselling on evidence-based risks and benefits of medication exposure during pregnancy and lactation. French is the first language of the majority of inhabitants in Quebec. Thus, IMAGE mostly provides advice in French. No data are kept on the geographical origin (cities) of the calls received. Since its beginning in 1997, there has been an increasing trend in the number of calls received by IMAGE, and the total has now reached more than 8,000 calls annually. The majority of these calls come from pharmacists (56%), physicians (24%), and nurses (14%).⁴¹ The generated data bank includes information on female characteristics, such as pregnancy or lactation status, maternal and gestational age (if applicable), gravidity, medication exposures, and the medical condition for which the medications are used. Gestational age is categorized as first (0-14 weeks of gestation), second (15-26 weeks of gestation), or third (> 26 weeks of gestation) trimester. Gravidity is defined as one, two, three, or more than three pregnancies. Lifestyle information includes alcohol, tobacco, and illicit drug use (yes/no). Characteristics of the HCP were also requested and included information on the profession of the caller, such as physician (including general, specialized, resident, and external physicians), pharmacist (community, hospital, resident, and student pharmacists), nurse (hospital, community, and nurses of the government

health information service), or other HCP (midwives, dieticians, dentists, and genetic counsellors).

Data Collection

Since December 2003, the implementation of a research infrastructure (IMAGeNet©) has enabled computerized data to be collected in ‘real time’. As such, all data are collected by pharmacists at the time of the calls. For this study, calls received from unidentified HCP and from individual women were excluded. Medication exposures were classified according to the Health Canada Drug Product Database (DPD) which uses the American Hospital Formulary Service (AHFS) Pharmacologic-Therapeutic Classification, and the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification.^{21,22} Two medication classes were reclassified to include systemic and topic agents: anti-inflammatory drugs (anti-inflammatory agents, nonsteroidal anti-inflammatory agents, miscellaneous anti-inflammatory), and antibiotics (penicillins, quinolones, cephalosporins, macrolides, sulfonamides, aminoglycosides, tetracyclines, and miscellaneous antibiotics). Medication indications were coded using the MedDRA terminology.^{96,97} Since a high variability was observed between medication indications for specific drug classes, the latter were reclassified according to the MedDRA arborescence. Accordingly, depression, major depression, postpartum depression, depressive disturbance, depressive mood, and mood deteriorations with depressive symptoms, for example, were reclassified as depressive disorders. Depressive disorders were considered separately from the other mood disorders.

Statistical Analyses

Descriptive statistics were used to estimate the distribution of maternal characteristics in the group of pregnant women and breastfeeding women, respectively, for whom HCP called IMAGE. The medication classes most frequently reported by the HCP were described for both pregnant and breastfeeding women. The prevalence of medication exposure was calculated by dividing the number of requests received for each medication class by the total number of requests received during the study period for pregnant and breastfeeding women separately. The prevalence of indications or medical conditions for which the medications were used was obtained by dividing the number of requests received for an indication by the total number requests for each medication class. Because a phone call to IMAGE may concern a woman taking more than one class of medications, we chose the medication request rather than the phone call as the unit of analysis. Therefore, when a HCP called IMAGE for two different medication classes taken by the same woman, this was considered to be two different requests. For this reason, we used generalized estimation equations (GEE) models with an exchangeable correlation structure to identify predictors of medication requests by HCP during pregnancy and lactation, separately, according to medication class. The GEE models were constructed for all the most frequently requested medication classes. Additional models were made for oral contraceptives and antihistamine drugs during lactation because these classes were frequently requested during this period. For all regression models, crude and adjusted odds ratios (OR), and 95% confidence intervals (95%CI) were computed using the odds of a call for each medication

class and the odds of a call for the other medication classes. All statistical analyses were performed using SAS version 8.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.1.4 Résultats

Between January 2004 and April 2007, the IMAGE center received 24 440 information requests that met the inclusion criteria: 11 076 requests were for 5 451 pregnant women exposed to medications, 12 055 requests were for 6 237 pregnant women before the exposure took place and 13 364 requests were for 5 673 breastfeeding women exposed to medications. Characteristics of the study population are presented in Table 4. In the pregnancy and lactation groups, the average maternal age was 29 and 30 years old, respectively, and the majority of exposed pregnant women (56,5%) were in their first trimester of pregnancy at the time of the call. Tobacco, alcohol, and illicit drug use were more frequent among pregnant women than among breastfeeding women [Tableau 5].

Tableau 5: Characteristics of pregnant and lactating women for whom the HCP called the IMAGE center during 2003-2007

Characteristics	Unexposed pregnant women N= 6 237		Exposed pregnant women N= 5 451		Nursing women N=5 673	
Maternal age, mean (± SD)	29,0	(±5,0)	29,2	(±5,5)	30,0	(±5,1)
Gravidity, n (%)						
1	2 383	(38,2)	2 134	(39,1)	1 594	(28,1)
2	1 703	(27,3)	1 401	(25,7)	964	(17,0)
3	644	(10,3)	646	(11,9)	347	(6,1)
>3	388	(6,2)	519	(9,5)	197	(6,0)
Missing data	1 100	(17,6)	722	(13,3)	2 569	(45,3)
Trimester at time of call, n (%)						
1	2 200	(35,3)	3 245	(59,5)	N/A	N/A
2	1 647	(26,4)	799	(14,7)	N/A	N/A
3	1 259	(20,2)	474	(8,7)	N/A	N/A
Missing data	1 131	(18,1)	933	(17,1)	N/A	N/A
Tobacco use, n (%)						
Yes	419	(14,0)	765	(14,0)	251	(4,4)
No	139	(3,7)	201	(3,7)	100	(1,8)
Missing data	5 688	(82,3)	4485	(82,3)	5 322	(93,8)
Alcohol use, n (%)						
Yes	81	(8,3)	450	(8,3)	113	(2,0)
No	302	(6,1)	334	(6,1)	163	(2,9)
Missing data	5 854	(85,6)	4667	(85,6)	5 397	(95,1)
Illicit drug use, n (%)						
Yes	59	(5,8)	318	(5,8)	94	(1,7)
No	318	(8,7)	475	(8,7)	192	(3,4)
Missing data	5 860	(85,5)	4 658	(85,5)	5 387	(95,0)
Callers, n, (%)						
Physicians	1 533	(24,7)	1 349	(24,7)	1435	(25,3)
Pharmacists	3 444	(54,2)	2 954	(54,2)	3099	(54,6)
Nurses	803	(12,9)	702	(12,9)	759	(13,4)
Other HCP	165	(2,3)	128	(2,3)	128	(2,3)
Missing data	318	(5,8)	318	(5,8)	252	(4,4)

Abbreviation: SD, standard deviation

N/A: Not applicable; nursing women are not during a gestational trimester.

Medication requests by HCP

In terms of requests occurs for drug exposures during pregnancy, the most frequent inquires were for the medication classes of antidepressants (17,4%), antibiotics (6,3%), benzodiazepines (5,3%), anti-inflammatory drugs (4,9%), and antipsychotic agents (4,4%) [Tableau 6]. Known teratogenic exposures were also declared to IMAGE (valproic acid $n=69$, lithium $n=66$, isotretinoin $n=32$, and warfarin $n=30$). The most frequent inquires for unexposed pregnancies were for antibiotics (11,0%), anti-inflammatory drugs (6,0%), and antiemetics (5,1%). In terms of lactating women, the most frequently inquired medication classes were antidepressants (10,8%), antibiotics (9,1%), and anti-inflammatory drugs (7,8%).

**Tableau 6: Most frequent medication classes inquired to IMAGE by HCP
according to the AHFS, and the ATC classifications**

Classification AHFS*; n (%) Classification ATC **; n (%)	Unexposed pregnant women N= 6 237		Exposed pregnant women N= 5 451		Nursing women N=5 673	
Antidepressants	1 925	(17,4)	596	(4,9)	1 449	(10,8)
Venlafaxine	578	(5,2)	126	(1,0)	320	(2,4)
Citalopram	394	(3,6)	110	(0,9)	287	(2,1)
Paroxetine	317	(2,9)	108	(0,9)	361	(2,7)
Trazodone	118	(1,1)	30	(0,2)	55	(0,4)
Amitriptyline	110	(1,0)	70	(0,6)	46	(0,3)
Sertraline	106	(1,0)	45	(0,4)	183	(1,4)
Bupropion	100	(0,9)	13	(0,1)	55	(0,4)
Mirtazapine	80	(0,7)	19	(0,2)	31	(0,2)
Fluoxetine	56	(0,5)	47	(0,4)	76	(0,6)
Antibiotics	701	(6,3)	1 328	(11,0)	1 218	(9,1)
Clarithromycin	101	(0,9)	210	(1,7)	128	(1,0)
Ciprofloxacin	99	(0,9)	76	(0,6)	177	(1,3)
Azithromycin	56	(0,5)	210	(1,7)	98	(0,7)
Amoxicillin	47	(0,4)	134	(1,1)	98	(0,7)
Clindamycin	37	(0,3)	128	(1,1)	99	(0,7)
Gentamicin	25	(0,2)	43	(0,4)	42	(0,3)
Benzodiazepines	592	(5,3)	327	(2,7)	433	(3,2)
Clonazepam	236	(2,1)	53	(0,4)	99	(0,7)
Lorazepam	165	(1,5)	125	(1,0)	160	(1,2)
Oxazepam	60	(0,5)	101	(0,8)	73	(0,5)
Alprazolam	49	(0,4)	14	(0,1)	28	(0,2)
Anti-inflammatory	545	(4,9)	712	(5,9)	1 039	(7,8)
Ibuprofen	115	(1,0)	130	(1,1)	209	(1,6)
Acetylsalicylic	86	(0,8)	69	(0,6)	61	(0,5)
Naproxen	73	(0,7)	95	(0,8)	290	(2,2)
Hydrocortisone	43	(0,4)	149	(1,2)	104	(0,8)
Antipsychotics	484	(4,4)	135	(1,1)	228	(1,7)
Quetiapine	215	(1,9)	26	(0,2)	62	(0,5)
Olanzapine	115	(1,0)	42	(0,3)	98	(0,7)
Risperidone	61	(0,6)	10	(0,1)	28	(0,2)
Haloperidol	29	(0,3)	14	(0,1)	26	(0,2)

* AHFS/ATC medication classes are presented in decreasing order of frequency from the exposed pregnant women group.

** Only ATC medication classes with 25 calls and more during both exposed pregnancy and lactation are presented.

Indications or medical conditions for which medications were used

The most frequent indications for the top six medication classes requested to IMAGE during pregnancy and lactation (antidepressants, antibiotics, benzodiazepines, anti-inflammatory drugs, and antipsychotics) are presented in [Tableau 7]. During pregnancy and lactation, depressive disorders (37,7%; 51,4%), respiratory tract infections (21,7%; 17,2%), and anxiety disorders (31,4%; 26,3%) were the most frequent conditions for which these medication classes were taken.

Tableau 7: Most frequent indications for the top six medication classes reported to IMAGE during pregnancy and lactation.

Medication classes Top 3 total: n, (%) Pregnancy; lactation	Pregnancy*			Lactation		
	Indications	n	%	Indications	n	%
Antidepressants 1162, (60.4 %); 1023, (70.6%)	Depressive disorders	726	37,7	Depressive disorders	745	51,4
	Anxiety disorders	367	19,1	Anxiety disorders	207	14,3
	Mood disorders	69	3,6	Mood disorders	71	4,9
Antibiotics 339, (48.4 %); 449, (36.9%)	Respiratory tract infection	152	21,7	Respiratory tract infection	209	17,2
	Skin troubles	110	15,7	Urinary tract infection	143	11,7
	Urinary tract infection	77	11,0	Vaginal infection	97	8,0
Benzodiazepines 299, (50.5 %); 245, (56.6%)	Anxiety disorders	186	31,4	Anxiety disorders	114	26,3
	Insomnia and sleep disorders	84	14,2	Insomnia and sleep disorders	102	23,6
	Depressive disorders	29	4,9	Depressive disorders	29	6,7
Anti-inflammatory drugs 227, (41.7 %); 461, (44.4%)	Migraine	88	16,1	Pain	270	26,0
	Pain	74	13,6	Skin troubles	118	11,4
	Skin troubles	65	11,9,	Migraine	73	7,0
Antipsychotics 216, (44,6 %); 123, (53.9%)	Psychotic disorders	116	24,0	Psychotic disorders	60	26,3
	Bipolar disorder	57	11,8	Bipolar disorder	36	15,8
	Depressive disorders	43	8,9	Depressive disorders	27	11,8
Gastro-intestinal drugs 295, (61,1 %); 502, (60.3%)	Dyspepsia	192	39,8	Lactation dysfunction	194	23,3
	Intestinal Inflammatory diseases	76	15,7	Dyspepsia	182	21,8
	Nausea and vomiting	27	5,6	Intestinal Inflammatory diseases	126	15,1

* Only indications declared after exposition were presented

Predictors of medication requests by HCP

Significant predictors of medication information requests by HCP concerning pregnant women were only found for antidepressant, antibiotic, and antipsychotic exposures [Tableau 8]. In terms of requests on antidepressants, the predictor that significantly increased the likelihood of a call to IMAGE was tobacco use (OR=1,43; 95%CI 1,12-1,83); those decreasing the probability of a call were being in the second or third trimester of pregnancy at the time of the call (OR=0,57; 95%CI 0,47-0,69 and OR=0,53; 95%CI 0,41-0,68 respectively). For requests on antibiotics, predictors significantly decreasing the likelihood of a call to IMAGE were maternal age (OR=0,95; 95%CI 0,94-0,97) and tobacco use (OR=0,56; 95%CI 0,33-0,93). For requests concerning the use of antipsychotics, predictors significantly increasing the likelihood of a call to IMAGE were tobacco (OR=2,03; 95%CI 1,33-3,11) and illicit drugs use (OR=3.69; 95%CI 2,01-6,79), while those decreasing the probability of a call were having two or three previous pregnancies (OR=0,25; 95%CI 0,09-0,73, OR=0,31; 95%CI 0,11-0,91, respectively) and using alcohol (OR=0,43; 95%CI 0,23-0,80). With respect to lactating women, significant predictors of medication requests by HCP were found for anti-inflammatory drugs, oral contraceptives, antihistamine drugs, and benzodiazepines [Tableau 9]. For requests on anti-inflammatory drug requests, the predictor that significantly increased the likelihood of a call to IMAGE was tobacco use (OR=1,41; 95%CI 1,04-1,91), and that which decreased the probability of a call was having two or three previous pregnancies (OR=0,77; 95%CI 0,60-0,98). For oral contraceptive requests, predictors significantly

decreasing the likelihood of a call to IMAGE were maternal age (OR=0,92; 95%CI 0,89-0,94), having more than three previous pregnancies (OR=0,24; 95%CI 0,08-0,77), and tobacco use (OR=0,31; 95%CI 0,12-0,77). For antihistamine drug requests, the predictor that significantly decreased the likelihood of a call to IMAGE was illicit drug use (OR=0,11; 95%CI 0,01-0,93). Finally for benzodiazepine requests, the predictor that significantly increased the likelihood of a call to IMAGE was maternal age (OR=1,06; 95%CI 1,03-1,10).

Tableau 8: Predictors of information requests to IMAGE for antidepressants, antibiotics, and antipsychotics during pregnancy §

Effect	ANTIDEPRESSANTS		ANTIBIOTICS		ANTIPSYCHOTICS	
	Crude OR	Adjusted OR ^a	Crude OR	Adjusted OR ^a	Crude OR	Adjusted OR ^a
	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Maternal age	1.02 (1.01, 1.03)	1.01 (1.00, 1.03)	0.95 (0.94, 0.97)	0.95 (0.94, 0.97)	0.98 (0.95, 1.00)	0.99 (0.96, 1.01)
Previous pregnancies						
0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.57 (0.31, 1.06)	1.14 (0.48, 2.68)	2.14 (0.52, 8.78)	2.48 (0.42, 14.51)	0.41 (0.17, 0.98)	0.25 (0.09, 0.73)
2-3	0.68 (0.37, 1.26)	1.26 (0.53, 2.97)	2.22 (0.54, 9.10)	2.84 (0.49, 16.66)	0.44 (0.19, 1.05)	0.31 (0.11, 0.91)
>3	0.71 (0.38, 1.32)	1.20 (0.50, 2.88)	1.70 (0.40, 7.18)	2.34 (0.39, 14.05)	0.59 (0.24, 1.45)	0.41 (0.13, 1.28)
Trimester of calls						
First	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Second	0.57 (0.48, 0.68)	0.57 (0.47, 0.69)	1.22 (0.97, 1.55)	1.28 (0.98, 1.66)	0.74 (0.52, 1.04)	0.74 (0.50, 1.09)
Third	0.49 (0.39, 0.61)	0.53 (0.41, 0.68)	1.11 (0.83, 1.50)	1.05 (0.74, 1.48)	0.78 (0.52, 1.18)	0.78 (0.49, 1.24)
Tobacco use	1.44 (1.27, 1.63)	1.43 (1.12, 1.83)	0.61 (0.48, 0.79)	0.56 (0.33, 0.93)	2.56 (2.07, 3.17)	2.03 (1.33, 3.11)
Alcohol use	1.35 (1.18, 1.56)	0.92 (0.67, 1.27)	0.69 (0.52, 0.91)	1.71 (0.95, 3.06)	2.25 (1.80, 2.83)	0.43 (0.23, 0.80)
Illicit drugs use	1.35 (1.17, 1.57)	1.09 (0.80, 1.47)	0.61 (0.45, 0.83)	0.58 (0.33, 1.01)	3.11 (2.48, 3.88)	3.69 (2.01, 6.79)

§Similar regression models were realized for the other prevalent medication classes among our study population during pregnancy (anti-inflammatory, benzodiazepines, and gastro-intestinal drugs); only classes for which statistically significant results were obtained are presented.

Abbreviation: OR, odds ratio; CI, confidence interval

a Adjusted for covariates in the table

Tableau 9: Predictors of information requests to IMAGE for antidepressants, antibiotics, contraceptives and gastro-intestinal drugs during lactation†

Effect	ANTI-INFLAMMATORY DRUGS		CONTRACEPTIVES		ANTI-HISTAMINE DRUGS		BENZODIAZEPINES	
	Crude OR	Adjusted OR ^a	Crude OR	Adjusted OR ^a	Crude OR	Adjusted OR ^a	Crude OR	Adjusted OR ^a
	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Maternal age	1.01 (1.00, 1.03)	1.02 (1.00, 1.04)	0.92 (0.91, 0.95)	0.92 (0.89, 0.94)	0.97 (0.96, 0.99)	0.99 (0.96, 1.01)	1.04 (1.02, 1.07)	1.06 (1.03, 1.10)
Previous pregnancies								
1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2-3	0.79 (0.64, 0.98)	0.77 (0.60, 0.98)	0.74 (0.56, 0.96)	0.84 (0.62, 1.15)	0.91 (0.68, 1.21)	0.90 (0.65, 1.25)	1.20 (0.88, 1.63)	1.03 (0.72, 1.44)
>3	1.11 (0.75, 1.65)	1.03 (0.66, 1.60)	0.18 (0.07, 0.49)	0.24 (0.08, 0.77)	0.64 (0.32, 1.28)	0.63 (0.27, 1.44)	1.22 (0.65, 2.28)	0.88 (0.42, 1.84)
Tobacco use	0.88 (0.63, 1.23)	1.41 (1.04, 1.91)	0.65 (0.39, 1.10)	0.31 (0.12, 0.77)	0.80 (0.46, 1.41)	0.88 (0.28, 2.75)	1.26 (0.82, 1.95)	0.88 (0.24, 3.22)
Alcohol use	0.70 (0.48, 1.03)	1.20 (0.77, 1.88)	0.86 (0.52, 1.44)	1.02 (0.36, 2.90)	1.01 (0.58, 1.74)	1.27 (0.37, 4.41)	1.08 (0.63, 1.86)	1.33 (0.38, 4.63)
Illicit drugs use	0.72 (0.48, 1.07)	0.88 (0.55, 1.39)	0.98 (0.58, 1.66)	0.68 (0.24, 1.90)	0.88 (0.47, 1.66)	0.11 (0.01, 0.93)	1.19 (0.68, 2.08)	1.52 (0.37, 6.25)

†Similar regression models were realized for the other prevalent medication classes among our study population during breastfeeding period (antidepressant, antibiotics, antipsychotics, and gastro-intestinal drugs); only classes for which statistically significant results were obtained are presented.

Abbreviation: OR, odds ratio; CI, confidence interval

a Adjusted for covariates in the table

4.1.5 Discussion

This study is the first one identifying the medication classes which are the most frequent subjects of calls made to the IMAGE center, a TIS based in Quebec, Canada, that serves the French-speaking population. With respect to those calls made for drug use during pregnancy, three drugs affecting the nervous system (antidepressants 17,4%, benzodiazepines 5,3%, and antipsychotics 4,4%) were in the top five most frequent reasons for which health care providers called IMAGE. These drugs are also in the most frequent medication classes requested during lactation [Tableau 6]. This result suggests that drugs of the nervous system represent an important cause of worries for HCP treating women during, and after the gestational period. Our results could partly be explained by the recent regulatory agencies warnings regarding gestational exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the risk of pulmonary hypertension of the newborn, and cardiac malformations associated with paroxetine exposures during the first trimester of pregnancy.^{18,19} In addition, the high proportion of calls on anti-inflammatory drugs can be partly explained by the recent regulatory agency warnings on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs prior to the withdrawal of rofecoxib from the market.^{134,20,135} Anti-inflammatory drugs use during pregnancy has also been associated with an increased risk of miscarriage, and congenital anomalies.⁶⁴ We found that the medication classes for which information were requested at IMAGE are comparable to what is requested in other TIS.^{40,136}

Depression was among the most frequent chronic conditions reported during pregnancy and lactation.^{50,45,137} This study showed that depressive disorders were the principal cause of an IMAGE call. Antidepressants seemed not to be the only drug class used to treat depression [Tableau 7]. Consequently, preventing depression during pregnancy and lactation could be effective in decreasing TIS demand.

In terms of the predictors of medication information requests by HCP, the likelihood of a call for information on antidepressants use decreased in the second and third trimesters of pregnancy. It could be partly explained by the fact that at the time of the first trimester call, IMAGE pharmacists were also providing information on antidepressant use during the second and third trimesters. The worries of HCP may also partly explain this association, given that the teratogenic risks are greatly reduced after the organogenesis period, even if prematurity and neonatal adaptation remains a concern in those women using SSRIs at the end of pregnancy. The observed association between antidepressants and tobacco use is consistent with published data.^{138,139} We found that maternal age and tobacco use were decreased the likelihood of requests on antibiotic use during pregnancy. This result is also consistent that obtained in a German study which showed a positive association between young maternal age and antibiotic use during pregnancy.⁷⁷ Having one, two or three previous pregnancies decreased the likelihood of calling IMAGE for antipsychotic exposures during pregnancy. One reason for this may be that the questions related to the safety of these drugs in treating chronic conditions had been asked in earlier pregnancies. The associations we found with tobacco, illicit drugs, and antipsychotics use also agreed with those reported in the

literature, but not the association with alcohol.^{138,139} Given the increasing public awareness over the past years regarding the negative health effect of smoking,¹⁴⁰ questions on tobacco and illicit drug use could have been preferentially asked, whereas information on alcohol use may have been bypassed. This could partially be explained by the fact that IMAGE pharmacists and HCP preferentially ask information on lifestyle habits when women have depressive or psychotic symptoms. Tobacco use also increased the likelihood of a call to IMAGE on anti-inflammatory drugs. Again, the withdrawal of rofecoxib from the market, and other Health Canada warnings could partly explain this association.^{20,134} The use of rofecoxib and celecoxib has been associated with cardiac events, basically along the same modality as tobacco use.¹⁴¹ Our associations suggest a decreasing TIS demand for information on contraceptives with increasing age and increasing number of previous pregnancies. Tobacco use was also decreased the likelihood of a request on contraceptive use. This can partly be explained by the fact that the risk of venous thrombosis, myocardial and cerebral thromboembolic events among smokers using oral contraceptives is known.^{142,143} We found that illicit drug use decreased the likelihood of a call for information on antihistaminic drug use. Given that the majority of calls that reported illicit drugs concerned the use of marijuana, the findings of Karsak et al. reporting that cannabinoid receptor antagonists exacerbated allergic inflammation, whereas receptor agonists attenuated it, is a potential explanation for our results.¹⁴⁴ Finally, the association we found between maternal age and requests for information on benzodiazepine use can also be explain by Demyttenaere et al. who reported that the likelihood of benzodiazepine and antidepressant use increases with age.¹⁴⁵

Generalization

In this study, the average age of the women who were the subjects of the calls was 29 (pregnancy) and 30 (lactating) years, which is representative of the average maternal age in Canada (29 years).¹⁴⁶ One limitation of this study was missing data, especially for lifestyle habits. Given that the first objective of IMAGE is to provide a clinical service, the pharmacists who answering the calls could ask for the information without using IMAGE^{Net}©, forget to ask for the information or the HCP could be unable to provide it at the time of the call. This is particularly true concerning the lifestyle habits, which take more time to be recorded in IMAGE^{Net}© than the other data. However, missing data did not have an impact on the identification of call predictors when there was no systematical difference for a characteristic between a specific medication class and all the other classes. In fact, each association was calculated by dividing the probability of calling for a specific medication class for a woman having a particular characteristic by the probability of calling for all the other medication classes for women having this same characteristic. Therefore, if missing data on women characteristics were equally distributed among medication classes, no bias could be introduced. In fact, the majority of the associations found in this study are consistent with those reported in the literature. Predictors are the characteristics of women associated with an increase or a decrease in the probability of calling IMAGE for a specific medication class instead of another class. It could be the result of an association between this characteristic and the medication class call which leads to an increased risk of medication use and, consequently, of TIS demand. It could also be due to the fact that this characteristic is associated with

the use of a specific medication class which will be observable in IMAGE data. Therefore, predictors found in this study can be considered to be predictors of use as well. The observed predictors of decreasing drug calls could be due to a real protective effect of the characteristic or to the fact that IMAGE pharmacists did not ask preferentially for this characteristic concerning a specific drug class. It is possible that the information from this study could result in pharmacists increasing their awareness of how they ask questions at IMAGE. IMAGE pharmacists may wish to thoroughly understand which predictors decrease drug calls in order to ensure that specific questions are asked. Generalized Estimation Equation (GEE) models have corrected for women taking more than one class of medications. Selection bias is possible in studies conducted within TIS that receive calls from women themselves given that they could be more worried than the general population. This is attenuated in our study given that IMAGE receives the calls from health care providers. Finally, this study has a large sample size compared to other studies made on similar populations, which increases the probability of the findings being significant.

4.1.6 Conclusion

We found that the most frequent requests from HCP to the IMAGE center, a TIS, were on antidepressant use during pregnancy and lactation. Antidepressants to treat depressive disorders generated the most worries among HCP. This result emphasizes the need for more effectiveness studies on drug use during pregnancy and lactation and for better knowledge transfer programs. With a view to solutions, we conclude that indications are the cause of the problems related to

medication use during pregnancy and lactation (TIS demand is a example). Givent that the majority of calls are for antidepressants for the treatment of depression, more research should focus on how to reduce the impact of the increasing factors or predictors of depression during pregnancy and lactation. Finally, more research should be directed towards assessing the impact of warnings issued by regulatory agencies on demands placed on TIS.

4.2 Do Warnings and Market Withdrawals Have an Impact on the Number of Calls to Teratogen Information Services?

4.2.1 Informations sur l'article

Auteurs: Gendron M.P., Sheehy O., Martin B., Bérard A.

Article ayant été soumis mais refusé dans: the Canadian Medical Association Journal (CMAJ)

En préparation pour une nouvelle soumission.

Inclus et reproduit avec la permission des coauteurs et de l'éditeur(s)

I) Page couverture

Do Drug Warnings and Market Withdrawals Have an Impact on the Number of Calls to Teratogen Information Services?

Marie-Pierre Gendron BSc^{1,2}, Odile Sheehy, MSc³, Brigitte Martin, BPharm MSc³, Anick Bérard PhD FISPE^{1,2}

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

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

³ **Department of Pharmacy, CHU Ste-Justine, Montreal, Quebec, Canada**

The infrastructure used for this study was supported by the Canadian Foundation for Innovation (CFI). Marie-Pierre Gendron is the recipient of a master's research bursary from the CHU Sainte-Justine's Foundation and the Foundation for research into children's diseases (Foundation of stars). Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the Fonds de la recherche en santé du Québec, 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.

MPG, OS, BM have no conflicts of interest to declare. AB is a consultant for a plaintiff in the litigation involving Paxil.

Word count abstract: 250

Word count text: 2617

II) Résumé

Background: Teratogen Information Services (TIS) provide information on the risks and benefits of medication use during pregnancy. Health Canada warnings on the risks of gestational medication exposure published during the past years could have a major impact on the number of calls to TIS, and thus on the intensity and quality of health care delivery.

Objective: To determine the impact of two warnings on antidepressant exposure during pregnancy (paroxetine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)) and the rofecoxib withdrawal on the number of calls received at IMAGE, a TIS serving Quebec.

Methods: All calls received at IMAGE between January 2003 and March 2008, were included in the analysis. We have studied the impact of two warnings and the impact of the rofecoxib market withdrawal, which was not related to pregnancy, as an internal validity marker. Interrupted ARIMA time-series were used to test the individual impact of each warning/withdrawal on the number of calls received to IMAGE.

Results: The warning on paroxetine had a temporary impact, increasing the overall number of calls to IMAGE, and an abrupt permanent effect on the number of calls related to antidepressant exposures (all types combined). No impact on the number of calls following the warning on SSRIs and rofecoxib was observed.

Interpretation: Public health agencies need to consider the increase in the demand of information to TIS following warnings on the risk of medication use during pregnancy.

Keywords: Teratogen information service (TIS), Pregnancy, Health Canada warnings, Interrupted time-series analysis

Funding: The study was supported by the Canadian foundation for innovation (CFI). This funding source had no role in the design, analysis, interpretation, and drafting of the manuscript.

4.2.2 Introduction

Prescription medication use during pregnancy and lactation is prevalent.^{28,23,35,36} Indeed, increasing maternal age at the time of conception results in an increasing frequency of medication use for chronic and pregnancy-related medical condition during the gestational period.¹⁴⁷ In addition, as many as 50% of pregnancies are unplanned, and thus women are often inadvertently exposed to medications prior to realising they are pregnant.⁸ However, few clinical trials are being performed in pregnant or lactating women.¹² The lack of information on the risks associated with drug use during pregnancy leads health care providers to consult Teratogen Information Services (TIS) about such exposures.¹⁴⁸ TIS are free-of-charge telephone based services that were established to answer questions regarding medication use during pregnancy and

lactation.^{7,149} The IMAGE (*Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse*) center is a TIS that has been operating at the Mother and Child University Hospital Center CHU Ste-Justine, Montreal, Quebec, Canada since 1997. IMAGE provides counselling to health care providers by informing them about evidence-based risks and benefits associated with exposure to medications during pregnancy and lactation. In 2006, a study was performed to identify the medication classes most often inquired about during pregnancy and lactation at IMAGE. Gendron et al. found that the drug classes for which TIS most often received calls were antidepressants, antibiotics, benzodiazepines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antipsychotics. More specifically, 10% of calls were on antidepressant safety during pregnancy and lactation.² In recent years, public health advisory and warnings, and subsequent reports in the media regarding the potential adverse effects of gestational use of medications have increased women's and physicians' awareness.¹³³ Health Canada is the Federal department responsible for informing and educating Canadians about new health risks associated with the use of marketed health products. They issue safety alerts, public health advisories, warnings, recalls, and other notices from industry on marketed health products.¹⁰⁰ Over the last decade, Health Canada published warnings concerning the risk of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) exposure during pregnancy in March 2006,¹⁹ and more specifically on paroxetine use and the risk of heart defects in September 2005.¹⁸ They also published the withdrawal of rofecoxib from the market in October 2004.²⁰ Although the impact of warning was not investigated, it was hypothesized that their publication had a significant impact on the number of calls to TIS and more specifically to IMAGE, increasing demands on the delivery of health care. Thus, the objectives of this

study were to determine the impact of Health Canada's warnings on antidepressant exposure during pregnancy (specifically paroxetine and overall SSRIs warnings), and on the rofecoxib withdrawal, on the number of calls received at IMAGE.

4.2.3 Méthodologie

Data Source

Data used in this study have been collected by pharmacists with expertise on the risks and benefits of medication use during pregnancy and lactation as part of the routine data collection during each call received at IMAGE. Since its implantation in 1997, an increasing number of calls are received at IMAGE, reaching more than 8 000 calls annually. In December 2003, a research infrastructure was put in place, IMAGE^{Net}©, enabling the computerize data collection in “real time”. IMAGE’s database contains information on medication requested classified according to the American Hospital Formulary Services (AHFS) categories,²² indication of use according to the MedDRA classification,^{97,96} characteristics of the women for whom the health care provider called IMAGE, including maternal and gestational age, alcohol, tobacco and illicit drug use, pregnancy or lactation status, gravidity, and profession of the caller (physician, pharmacist or nurse).

Data Collection

Data on all calls received at IMAGE between 12/01/2003, and 03/29/2008 were considered in the study. The unit of analysis was the number of calls per week, and thus a total of 226 weeks were obtained for the study period. The number of calls per week was investigated for the three following drug groups: 1)

all medication classes combined; 2) antidepressants (AHFS class 28:16.04); and 3) NSAIDs (AHFS class 28:08.04).

Impact of warnings studied

The impacts of two warnings on antidepressant exposure during gestation on the number of call to IMAGE were studied. The first warning published by Health Canada on September, 29th 2005, was regarding the association between paroxetine exposure during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations.¹⁸ The second warning, available on March 10, 2006, was related to the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PHN) associated with SSRIs use during the second half of pregnancy.¹⁹ In addition, we investigated the impact of the voluntary worldwide withdrawal of rofecoxib, announced on October 1st, 2004,²⁰ on the number of calls received, in order to see whether the variation in the number of calls to IMAGE was specific to warnings on pregnancy.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to obtain distributions of maternal characteristics during the study period. We used t-tests to compare the means of weekly call frequencies before and after the 2 warnings on antidepressants, and the withdrawal of rofecoxib. The pre- and post-warning mean values were calculated using 12 and 24 weeks (3 and 6 months) period right before and after the week of each warning/withdrawal. Moreover, data were plotted to visually

assess the differences between the pre and the post-warnings/withdrawal call frequencies for the three drug groups.

Interrupted time series approach was used to test whether the warnings or withdrawal had a permanent or temporary effect, and a gradual or abrupt impact on the number of calls received. In this study, the warnings and the withdrawal were considered as the interventions having an impact on the normal time series evolutions of the number of calls to IMAGE. Thus, to assess the effect of the interventions we used segmented regression models, controlling for pre-intervention trends.^{150,128} The number of calls for antidepressants or NSAIDs by calendar week served as the unit of analysis. The interruption calendar time was the week of the publication of the warnings of the withdrawal by Health Canada. We used all available time points largely exceeded the range of 25 or 50 points before and after an intervention recommended to detect modest effects.^{151,152,128,130,153} Auto-regressive integrated moving average (ARIMA) models were used to estimate absolute change in level and change in trend of the series. The variance was stabilized using the Box-Cox (1964) transformation.¹²¹ This transformation makes the data more normal distribution-like and improves the correlation between variables. The identification of the best model was done separately for the calls related to the three drug groups using Box Jenkins methodology.^{132,152} Analyses were conducted for each warning and for the withdrawal using SAS software (SAS Institute) release 9.1.

4.2.4 Résultats

During the study period, 61 505 calls to IMAGE were received, and were thus considered in this study. The majority of callers were community pharmacists (56%); 26% were from physicians; 13% nurses; 4% from other HCP and the 1% remaining were from women themselves. Among all calls received during the study period, 8 061 calls were for antidepressants (13%), and 3 521 calls for exposure to NSAIDs (6%). Among the calls considered, information on 39 559 women for whom health care providers called IMAGE were available for analyses of maternal characteristics. The mean age of women was 29 years (standard deviation (SD) =5.1). Thirty-percent of calls for exposures during pregnancy, and 29% were regarding medication use during lactation. The majority of women had at least one prior pregnancy, and calls were mostly during the first trimester of gestation (53%). Data on maternal lifestyles were given by health care providers in up to 13% of calls and the data was more likely to be collected by IMAGE^{Net}© when the mother had concerns about their unhealthy habits and the potential consequence for her baby [Tableau 10].

Tableau 10: Characteristics of women included in time-series analysis (N=39 559). †

Characteristics			
Maternal age	Mean (± SD)	29.5	(±5,1)
		n	%
Maternal status	Pregnancy	11 779	29,8
	Lactation	11 463	29,0
	Others	16 317	41,2
Gravidity history	0	2 001	5,1
	1	10 535	26,6
	2-3	9 395	23,7
	>3	1 816	4,6
Trimester at the time of calls*	1	9 092	77,1
	2	4 369	37,1
	3	3 554	30,2
Tobacco use	Yes	3 424	8,7
Alcohol use	Yes	2 520	6,4
Illicit drug use	Yes	2 187	5,5

Abbreviation: SD, standard deviation

* Percent are calculated using the number of calls concerning pregnant women

† Characteristic classes are not additives relatively to missing data

When the weekly number of calls were considered for all medication classes, no statistically significant differences were found between the pre- and post-intervention means of the three warnings. However, following the warning on gestational use of paroxetine and risk of cardiac defects, the difference between 6 months pre- and post-intervention means was significant (*p-value*: 0,01) and almost significant using 3 months (*p-value*: 0,05) [Tableau 11 and 12].

Tableau 11: Mean rates of calls received by IMAGE 3 months before, and after antidepressant warnings, and rofecoxib withdrawal.

Event	Rofecoxib withdrawal		Paroxetine warning		SSRIs warning	
Event date (week #)	Sept. 30, 2004 (44)		Sept. 29, 2005 (96)		March 10, 2006 (119)	
	Pre*	Post**	Pre	Post	Pre	Post
	Mean rate (SD)		Mean rate (SD)		Mean rate (SD)	
	<i>p</i> -value		<i>p</i> -value		<i>p</i> -value	
All calls (n= 61 623)	257,0 (35,8)	281,5 (45,2)	303,5 (46,5)	324,5 (32,9)	293,4 (71,2)	290,3 (56,6)
	0,16		0,22		0,91	
Antidepressant calls (n = 8 068)	-		36,4 (7,4)	42,5 (6,9)	39,7 (13,3)	38,4 (9,9)
			0,05		0,80	
Anti-inflammatory drugs calls (n = 3 523)	17,3 (4,4)	16,3 (5,9)	-		-	
	0,67					

Tableau 12: Mean rates of calls received by IMAGE 6 months before, and after antidepressant warnings, and rofecoxib withdrawal.

Event	Rofecoxib withdrawal		Paroxetine warning		SSRIs warning	
Event date (week #)	Sept. 30, 2004 (44)		Sept. 29, 2005 (96)		March 10, 2006 (119)	
	Pre*	Post**	Pre	Post	Pre	Post
	Mean rate (SD)		Mean rate (SD)		Mean rate (SD)	
	<i>p</i> -value		<i>p</i> -value		<i>p</i> -value	
All calls (n= 61 623)	259,9 (35,6)	274,6 (47,2)	290,7 (37,9)	306,3 (57,5)	310,0 (58,5)	277,9 (49,6)
	0,23		0,27		0,05	
Antidepressant calls (n = 8 068)	-		33,9 (7,4)	40,9 (10,7)	41,1 (10,7)	36,8 (8,1)
			0,01		0,12	
Anti-inflammatory drugs calls (n = 3 523)	16,1 (3,6)	16,3 (5,5)	-		-	
	0,90					

Abbreviation: SD, standard deviation

* The pre-warnings mean values were calculated using 24 weeks (6 months) strictly before the warnings week.

** The post-warnings mean values were calculated using 24 weeks (6 months) strictly after the warnings week.

Figure 7 presents the number of weekly calls to IMAGE for all medication classes combined during the study period. Seasonality trends were observed visually with the number of calls decreasing during the summer and Christmas holidays [Figure 7].

Figure 7: Impact of the two warnings on antidepressant use during pregnancy, and the rofecoxib withdrawal on the total number of calls (n = 61 505)

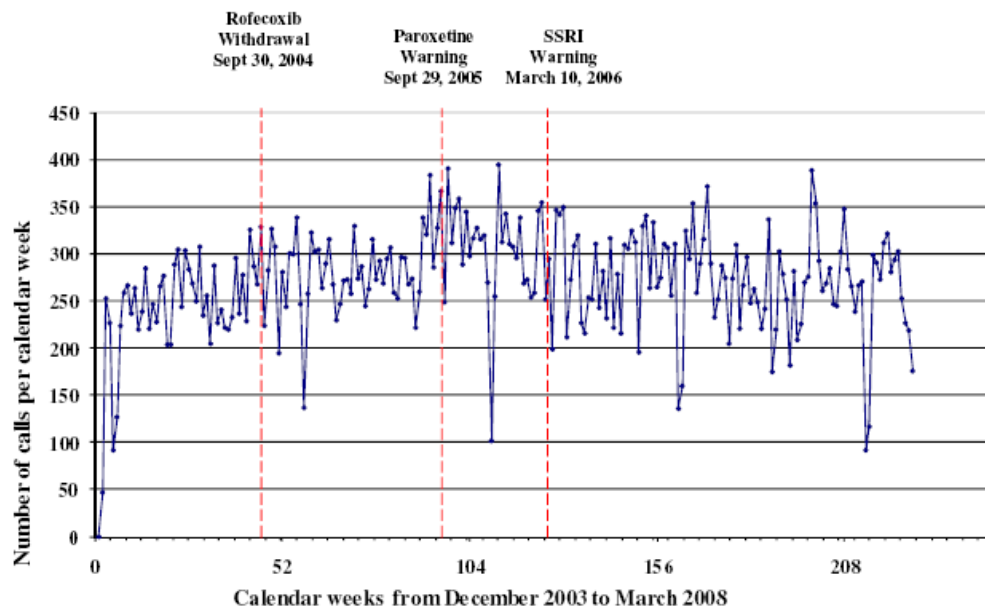
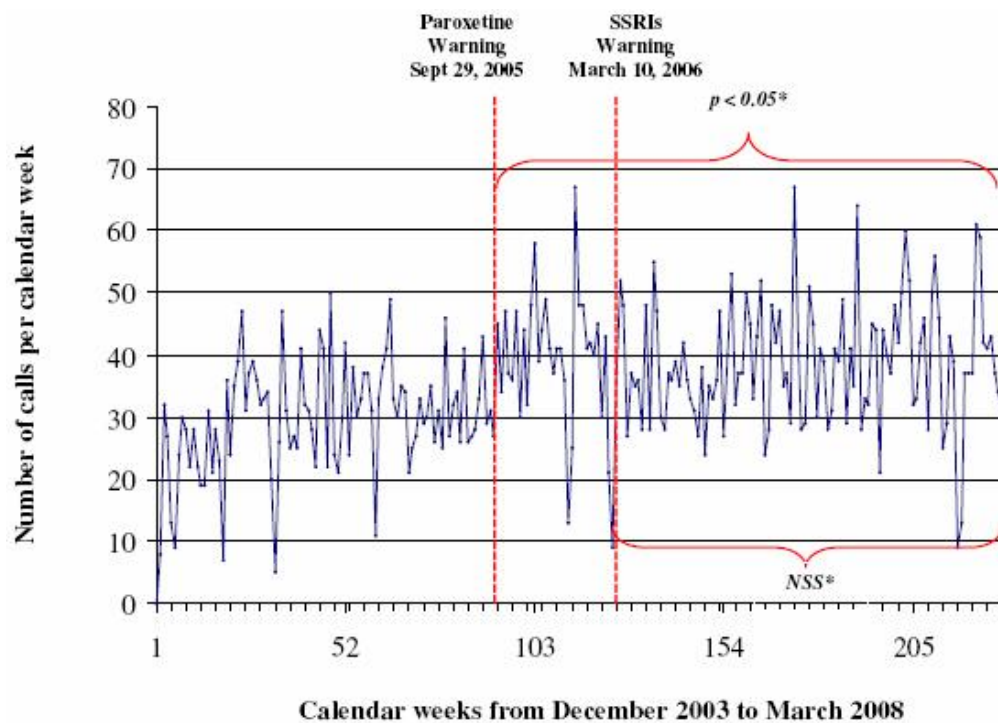


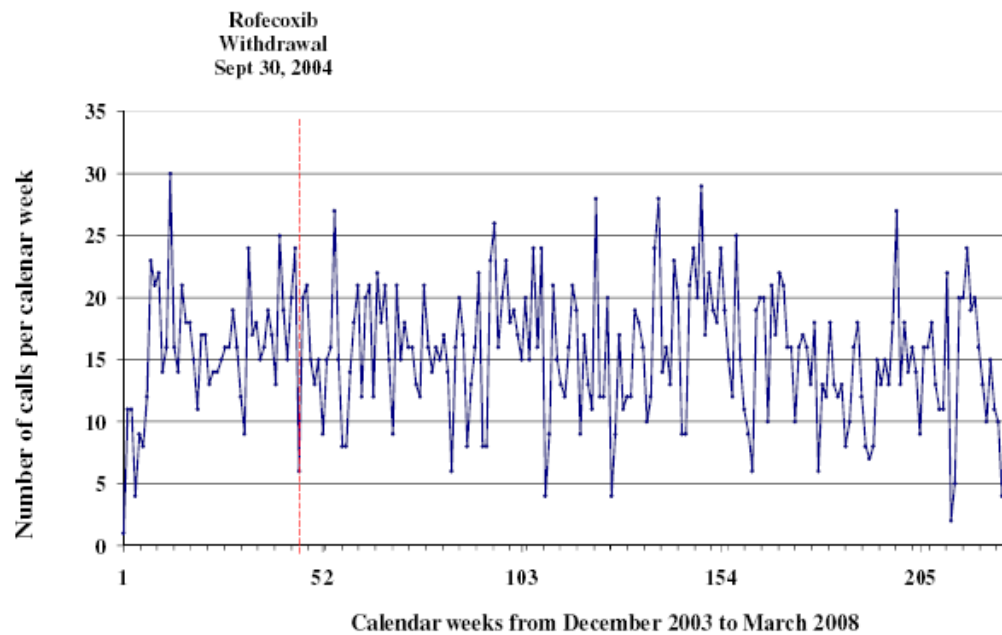
Figure 8 presents the number of antidepressant related calls per week received by IMAGE. Using time series analyses, Health Canada's warning on the risk of cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy had a statistically significant gradual temporary impact on the number of the calls related to antidepressants received at IMAGE ($p < 0,05$).

Figure 8: Impact of the two warnings on antidepressant use during pregnancy on the number of calls to IMAGE regarding antidepressant exposures during gestation or lactation (n = 8 061 calls)



However, no impact was observed following the warning on SSRIs and the risk of PPHN on the number of calls the calls related to antidepressants [Figure 8]. Figure 9 presents the number of anti-inflammatory drug related calls per week to IMAGE and shows that the rofecoxib withdrawal had no effect on the number of calls.

Figure 9: Impact of the rofecoxib market withdrawal on the number of calls to IMAGE regarding anti-inflammatory drug exposures during pregnancy or lactation (n= 3 521 calls)



4.2.5 Discussion

In this study, we showed that Health Canada's warning on the risk of cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy had a statistically significant temporary impact increasing the overall number of calls to IMAGE (for all drugs combined or only antidepressant related calls), and a statistically significant abrupt permanent effect on the number of calls specifically related to antidepressant exposures. No statistically significant impact of the warning on the risk of PPHN associated with SSRIs use during pregnancy on the number of calls to IMAGE was observed.

The impact of paroxetine warning observed on the number of calls received at IMAGE could be compared with the results of another study that showed that health authority warnings on antidepressant use in children decreased the number of prescriptions dispensed to young patients in Ontario.¹¹⁴ Given the underlying level of controversies surrounding antidepressant use during pregnancy, such a warning can easily trigger uncertainty in women and health care providers, hence increasing the number of requests for information to the TIS. In this regard, TIS play an important role in knowledge-transfer of evidence-based medicine for the prevention of inappropriate medication exposures or inappropriate interruption of medical treatment during pregnancy and lactation. Indeed, it has been shown that TIS can prevent congenital malformations, and unnecessary pregnancy terminations.¹⁴⁹ Our study showed that the impact on the number of requests for information to TIS should be carefully taken into consideration before the public disclosure of a health warning on pregnant women. This can have a direct impact on the quality of health care delivered and on the level of appropriate medication use during pregnancy and lactation, hence leading to potentially serious adverse events.

We also showed that the rofecoxib market withdrawal gradually and permanently increased the overall number of calls to IMAGE but did not have a statistically significant impact on the frequency of calls specifically related to NSAIDs. This can partly be explained by the lack of statistical power given the small sample size in this sub-group analysis, and the fact that the withdrawal was not because of concerns on the use of the drug during pregnancy. In addition, differences in pre- and post-event mean number of calls did not support this

conclusion. It could partly be explained by the effect of seasonality, which decreased precision of the pre- and post-event means, but was considered in the time-series adjustments. However, it is also possible that the seasonality and the basic trend of a normal increase of IMAGE popularity were only partly corrected, as the series adjustments were dependant of the order p , d and q , selected by the experimental team.

Our study has several advantages. Calculations suggest that the analyses were appropriately powered to measure the observed changes. The smallest number of time points for pre- and post-intervention periods in this study was 40 and this number largely exceeds the minimum of 50 points generally recommended^{151,152,153,130,128}. It is unlikely that the results of our study will have limitations of generalizability since women are more likely representative of the general population because the person who call was their health care providers and not themselves. The misclassification of the related drug call was also unlikely. Medication exposures were classified at IMAGE according to Health Canada Drug Product Database (DPD) which uses the American Hospital formulary Service (AHFS) Pharmacologic-Therapeutic Classification, and the Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification.^{95,21} All data were entered in the database by a pharmacist at the time of the call using a standardized datasheet (IMAGENet© software) which limit coding errors. However, it is unlikely that coding errors, if present, were differential before and after the interventions. Our statistical analyses' method, interrupted time series design, is the strongest quasi-experimental approach for evaluating longitudinal effects of interventions in non-randomized settings. Segmented regression analysis is a

powerful statistical method for estimating intervention effects in interrupted time series studies.¹²⁸ The segmented regression allows analysts to control prior trends in the outcome and to modulate the dynamic of changes in response to an intervention. Even without a control group, segmented regression analysis addresses important threats to internal validity by making multiple assessments of the outcome before and after the intervention. Another advantage of this analysis was the visually display of the response of the outcome to an intervention by showing whether an effect is immediate or delayed, abrupt or gradual, and whether or not an effect persist or is temporary. However, the increase in the overall number of calls to IMAGE could also be in part explained by external factors such as health care providers' and women's worries, teratogenic risk perceptions, and the messages sent by the media. In fact, it was demonstrated that the teratogenic risk perceptions are higher than the recognized risks for many drugs,¹¹⁴ and that media messages cause a great deal of anxiety, leading to increased number of calls to TISs.¹¹⁷

4.2.6 Conclusion

Our study showed that the warning on the risk of cardiac defects associated with the use of paroxetine during pregnancy published in September 2005 by Health Canada, significantly increased the number of requests for information about antidepressants to IMAGE, a Teratogen Information Service (TIS) based in Montreal, and serving the province of Quebec. However, the impact of the

rofecoxib withdrawal warning on the number of calls received to IMAGE need to be confirmed as the calls related to the anti-inflammatory drugs showed no significant effect. It may be possible in the future with the increasing amount of data progressively generated at the call center. More specifically, the abrupt permanent effect detected on antidepressant-related calls can have an important impact on public health if requests to TIS are considered proxies of women and health care providers' worries regarding medication use during pregnancy and lactation. These concerns could be due to a lack of information related to knowledge transfer difficulties, and to risk perceptions. More quantitative and qualitative studies about the impact of Health Canada's warnings, describing the HCP needs of information would be useful to confirm and supplement the results of this study. To our knowledge, this is the first study to assess the impact of health regulatory agencies', such as Health Canada, warnings on the demands for information to TIS. More research is also needed to evaluate the efficiency of TIS in reducing health care costs, and to determine if public investment in TIS is cost-effective.

5. DISCUSSION

5.1 Interprétation des résultats

L'étude des appels reçus à IMAGE, CIT opérant sur le territoire du Québec, a permis de démontrer que les antidépresseurs sont les médicaments générant le plus grand nombre de demandes d'information chez les professionnels de la santé traitant des femmes non exposées durant la grossesse (17,4%) et des femmes qui allaitent ou désirent allaiter (10,8%). Considérant que la dépression est une condition chronique et prévalente durant la grossesse, cela pourrait expliquer en partie ces résultats. En effet, les pourcentages d'appels reçus au sujet des antidépresseurs dans notre étude, pour les femmes non exposées au moment de l'appel, sont comparables aux prévalences de la dépression durant la grossesse [10-16%]^{42,43} et de la dépression post-partum [10-15%].^{46,47,48,49,50} Il est possible de penser que ce n'est pas toutes les femmes souffrant de dépression qui sont traitées à l'aide d'un antidépresseur. En effet, le pourcentage des appels est moins élevé chez les femmes enceintes qui étaient exposées aux antidépresseurs au moment de l'appel (4,9%). Cela porte à croire qu'il y a davantage de femmes désirant initier un traitement pharmacologique suite à une dépression incidente durant la grossesse que de femmes qui bénéficient du service suite à une exposition accidentelle. Tant durant la grossesse que durant la période d'allaitement, la dépression fait partie des trois indications les plus fréquemment rapportées à IMAGE chez les patientes utilisant des antidépresseurs, des

benzodiazépines et des antipsychotiques. Chez les femmes exposées lors de l'appel à IMAGE, ces trois classes se retrouvaient parmi les cinq faisant le plus fréquemment l'objet d'une demande d'information à IMAGE chez la femme exposée. Les classes de médicaments les plus fréquemment rapportées à IMAGE sont celles qui nécessitent davantage un second avis chez les professionnels de la santé. Elles peuvent aussi représenter les craintes ou les inquiétudes des professionnels de la santé et de certaines de leurs patientes durant la grossesse et la période d'allaitement. Ainsi, les résultats des différentes études sur les risques de l'exposition aux antidépresseurs durant la grossesse peuvent en partie expliquer que la majorité des appels reçus à IMAGE concernaient cette classe de médicaments.^{110,154,155} L'étude des tendances d'appels dans le temps a permis de démontrer que l'avis émis par Santé Canada concernant le risque de malformation cardiaque associé à l'utilisation de la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse¹⁸ a eu un impact significatif sur le nombre d'appels reçus à IMAGE. Cet avis a eu un effet graduel temporaire sur l'ensemble du nombre d'appels mais aussi un effet abrupt permanent sur les appels concernant les antidépresseurs. Cela signifie que cet avis a fait augmenter progressivement de manière significative l'ensemble du nombre d'appels sur une courte période suivant l'émission de l'avis. Cette augmentation était cependant plus prononcée et constante jusqu'à la fin de l'étude lorsque seulement les antidépresseurs ont été considérés. Le nombre important et toujours en augmentation de publications sur les antidépresseurs peut en partie expliquer l'augmentation des appels. Cela peut rendre l'information plus complexe à interpréter dans son ensemble pour les professionnels de la santé.

Similairement, la classe des médicaments anti-inflammatoires est la troisième classe la plus fréquemment demandée à IMAGE par les professionnels de la santé traitant les femmes exposées durant la grossesse (4,9%) et l'allaitement (7,8%). C'est aussi la deuxième classe la plus fréquemment demandée à IMAGE par les professionnels de la santé traitant des femmes enceintes non exposées (GNE: 5,9%). Les résultats obtenus peuvent en partie être expliqués par le fait que les anti-inflammatoires sont fréquemment utilisés durant la grossesse et l'allaitement.^{26,34} L'analyse de séries temporelles représentant l'ensemble des demandes d'information à IMAGE démontre que l'avis de Santé Canada concernant le retrait du rofécoxib a eu un effet graduel et permanent sur l'ensemble des appels reçus à IMAGE. Cela pourrait en partie être expliqué par des appels concernant des femmes qui désirent remplacer leur traitement au rofécoxib par un médicament d'une autre classe ou par d'autres inhibiteurs COX-2 sélectifs (coxibs). En effet, une étude allemande a démontré que l'avis émis au sujet du retrait du rofécoxib était associé à une augmentation du nombre de prescriptions pour d'autres coxibs.¹¹⁸ L'obtention d'un bruit blanc (l'absence de tendance) dans le groupe d'appels concernant les anti-inflammatoires suggère que le retrait du rofécoxib n'a pas fait augmenter de manière significative le besoin d'information des professionnels de la santé au sujet de cette classe de médicaments. En effet, les appels reçus au sujet des anti-inflammatoires ne permettent pas de confirmer l'impact de cet avis sur cette classe de médicaments en particulier. Cependant, il est possible que cela soit le résultat d'un manque de puissance statistique. En effet, le nombre d'appels concernant cette classe était considérablement moins grand ($n_{\text{anti-inflammatoires}}=3\ 523$) en comparaison à l'ensemble des appels reçus ($n_{\text{total}}=61\ 549$). Comme peu de données sont

disponibles sur les risques de l'utilisation des coxibs durant la grossesse, il est possible de penser que peu de femmes utilisaient le rofécoxib.

En contrepartie, l'augmentation du nombre d'appels reçus à IMAGE suite à l'avis de Santé Canada concernant la paroxétine, suggère que les coûts associés à la consultation dans les CIT (médian de 69 000\$US par année en Amérique du Nord)¹⁵⁶ sont à prendre en considération lors d'analyses économiques coûts-bénéfices sur l'impact sociétal de l'émission des avis concernant l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse et l'allaitement. En outre, ceci démontre que suite à l'émission d'avis de la part de Santé Canada, des mesures devraient être mises en place afin d'améliorer la diffusion des informations pertinentes (traitements alternatifs) auprès des professionnels de la santé. Plus spécifiquement, lorsque ces avis concernent des populations vulnérables telles les femmes enceintes ou qui allaitent. Ces informations peuvent être fournies par les compagnies pharmaceutiques, les agences de santé publique ou les CIT. Cela peut impliquer un budget additionnel, soit pour planifier un système de communication plus efficace, soit pour l'opération des CIT. Dans ce dernier cas, il serait intéressant de considérer les bénéfices d'un système de financement public d'urgence ou continu. Cela revient également à dire que les risques et bienfaits de l'utilisation des antidépresseurs et des médicaments en général, durant la grossesse et l'allaitement, ont encore intérêt à être mieux documentés, incluant à l'aide d'études de synthèse comme des méta-analyses par exemple.

Cette étude est cohérente avec certaines associations rapportées dans la littérature.^{138,139,77,142,143,145} Par exemple, il a été rapporté que les femmes ayant

des habitudes de vie comme le tabagisme, la consommation d'alcool et l'utilisation de drogues illicites, sont plus fréquemment atteintes de dépression et d'autres troubles psychiatriques durant la grossesse et dans la population générale.^{139,138} Ces études pourraient expliquer les associations obtenues durant la grossesse, entre le tabagisme et l'appel au sujet des antidépresseurs (RC 1,43; IC95% 1,12-1,83) et des antipsychotiques (RC 2,03; IC95% 1,33-3,11), ainsi que la consommation de drogues illicites et l'appel au sujet des antipsychotiques (RC 3,69; IC95% 2,01-6,79). En contre partie, les résultats obtenus sont non significatifs ou contradictoires en ce qui a trait à l'association obtenue entre la consommation d'alcool durant la grossesse et l'utilisation d'antidépresseurs (RC 0,92; IC95% 0,67-1,27) ou d'antipsychotiques (RC 0,43; IC95% 0,23-0,80), respectivement. Il y a deux interprétations possibles concernant les déterminants d'appel obtenus à l'aide des données générées par IMAGE ou les CIT en général. La première est de considérer que les caractéristiques maternelles associées à une pathologie favorisent l'utilisation des médicaments et que cela augmente également la probabilité d'appeler dans un CIT au sujet de cette classe de médicaments. Cette hypothèse pourrait expliquer la cohérence entre les résultats obtenus et la littérature. Dans ce cas, les déterminants d'appel obtenus dans cette étude peuvent être utilisés à des fins cliniques, c'est-à-dire considérés comme des facteurs prédisposant aux pathologies et donc à prendre en considération lors du diagnostic. La deuxième interprétation possible est que le personnel d'IMAGE ou les professionnels de santé, posent préférentiellement des questions sur les caractéristiques maternelles lorsqu'ils sont informés des associations reconnues entre ces caractéristiques et l'utilisation du médicament faisant l'objet de l'appel. Cependant, pour que cela explique également l'association obtenue entre la

consommation d'alcool et d'antipsychotiques durant la grossesse, il faudrait que systématiquement plus de données soient manquantes chez les femmes consommant de l'alcool qui font appel à IMAGE au sujet des antipsychotiques en comparaison aux utilisatrices des autres classes. En effet, la banque de données d'IMAGE contient plusieurs données manquantes mais principalement, au niveau des habitudes de vie. Ainsi, comme mentionné précédemment, si systématiquement plus de femmes utilisant des antipsychotiques durant la grossesse ne précisent pas à leur professionnel de la santé qu'elles consomment de l'alcool, l'association peut être biaisée et aller dans le sens contraire de ce qui est rapporté ou ne pas atteindre la significativité statistique nécessaire. Il est important de mentionner ici que les données recueillies à IMAGE sont compilées pendant la consultation qui doit se faire plus ou moins rapidement en fonction de la disponibilité des professionnels de la santé. Les données peuvent être manquantes lorsque le personnel d'IMAGE ne demande pas l'information, quand les professionnels de la santé ne disposent pas de l'information au moment de l'appel ou si les informations sont demandées et obtenues mais sans l'utilisation d'IMAGE^{Net}©. En effet, les habitudes de vies sont un peu plus longues à enregistrer dans le logiciel que les autres données.

En terminant, d'autres facteurs peuvent générer une augmentation du nombre d'appels dans les CIT, considérant que les appels reçus sont représentatifs des inquiétudes des professionnels de la santé et des patientes au sujet de l'utilisation des médicaments. Il a été démontré que les avis et la couverture médiatique sur les risques de l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse sont associés à de l'anxiété chez les femmes faisant appel à Motherisk.¹¹⁷ Ces avis

peuvent aussi générer des inquiétudes chez les professionnels de la santé. De plus, d'autres facteurs liés à l'augmentation de la consommation des médicaments de façon générale ou plus spécifiquement aux pathologies associées à la période gestationnelle, peuvent faire augmenter le nombre d'appels reçus. Par exemple, la résistance aux antibiotiques dans le traitement des infections urinaires, un nouveau protocole de soin en milieu hospitalier dans le traitement des nausées et vomissements de grossesse¹⁵⁷ et l'amélioration du diagnostic de la dépression en périodes gestationnelle et post-partum.

5.2 Avantages et limitations: Étude des médicaments les plus fréquemment rapportés au Centre IMAGE

5.2.1 Avantages

Dans cette étude, l'utilisation du logiciel IMAGE^{Net}© permet d'éviter certaines erreurs lors de l'entrée des données. En effet, les médicaments sont identifiés à l'aide des classifications ATC et AHFS, l'indication d'utilisation du médicament à l'aide de MedDRA et la collecte des données est effectuée par un personnel qualifié en pharmacie. Cette méthode de collecte des données devrait réduire la possibilité d'erreurs d'inattention ou de saisie. Cependant, il est impossible de le vérifier ou d'éliminer complètement la possibilité d'erreurs. Un des aspects intéressants de la banque de données d'IMAGE est qu'elle inclue des renseignements sur les habitudes de vie comme la consommation d'alcool, de cigarettes et de drogues illicites. Ces informations sont absentes des banques de données administratives traditionnelles (comme celles de la RAMQ). Lors des appels, les noms des médicaments et leurs indications ont été transmis à IMAGE par des professionnels de la santé. Ceci laisse croire que ces informations sont

exactes. Finalement, les groupes d'appels utilisés dans cette étude sont de grandes tailles ($N_{GE} = 11\ 076$, $N_{GNE} = 12\ 055$, $N_A = 13\ 364$). Ainsi, à l'aide du programme PS – Power and Sample Size version 3.0,¹⁵⁸ il est possible de déterminer la différence de RC détectable pour obtenir une puissance de 80%, par un calcul de la taille de l'échantillon à *posteriori*. Par exemple, lors de l'identification des déterminants d'appels au sujet des antidépresseurs ($n_{\text{antidépresseurs}} = 1925$ et $n_{\text{ensemble des appels}} = 9\ 151$), la variable de l'âge maternel (écart type de 5 dans les deux groupes et de 2 pour l'erreur de la régression), une différence de RC de plus ou moins 0,028 est détectable avec une puissance de 80% et une erreur de type un de 0,05.

5.2.2 Limitations - Validités interne et externe

La validité interne est la capacité des estimés d'inférer à partir de la population source. Cela est obtenu par la mesure exacte des effets en l'absence de biais, des erreurs systématiques. Ces biais sont de trois catégories: de sélection, d'information et de confusion.¹⁵⁹

I) Biais de sélection

Dans cette étude, les appels de la banque de données du Centre IMAGE sont utilisés comme population source afin d'inférer sur les classes de médicaments suscitant le plus de questions chez les professionnels de la santé, par rapport à leur utilisation lors de la grossesse et de l'allaitement.

Les femmes de cette étude ont été sélectionnées en fonction de l'âge (de 14 à 50 ans). La période d'âge choisie est celle reconnue comme étant la plus biologiquement favorable à une grossesse.¹¹⁹ L'objectif est d'inclure une majorité de grossesses, représentant par exemple l'ensemble des grossesses du Québec ou du Canada. Cependant, il est possible que les femmes qui bénéficient du service offert par IMAGE par l'intermédiaire de leur professionnel de la santé soient légèrement différentes de la population générale de femmes enceintes. Par exemple, les appels reçus à IMAGE pourraient en partie être suscités par le problème des interactions médicamenteuses. Lorsque cela est vrai, les appels pourraient concerner des femmes prenant un plus grand nombre de médicaments différents et donc potentiellement, des femmes ayant davantage de conditions médicales traitées ou non. Ces femmes peuvent être plus portées à aller rencontrer un professionnel de la santé et/ou avoir davantage accès aux soins de santé. Ainsi, elles peuvent être plus ouvertes à l'idée d'utiliser un médicament lors de la grossesse et de l'allaitement. Certaines femmes peuvent avoir demandé elles-mêmes à leur professionnel de la santé d'effectuer un appel à IMAGE. Ces femmes pourraient être plus craintives que la population générale de femmes enceintes n'ayant pas ressentis ce besoin. Ces femmes pourraient aussi être moins renseignées sur les risques et bienfaits de l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Inversement, elles peuvent être plus renseignées mais inquiètes en raison de données contradictoires. Pour connaître l'existence d'IMAGE, elles peuvent être plus familières avec les technologies informatiques, si elles ont trouvé de l'information à ce sujet sur internet. Cela peut aussi être en raison d'un plus grand intérêt pour les projets de la Faculté de Pharmacie de

l'Université de Montréal ou pour ceux du CHU Sainte-Justine. Elles peuvent aussi avoir entendu parler du centre par l'intermédiaire d'une connaissance ou d'un professionnel de la santé ayant fait appel à IMAGE.

Il peut également y avoir un biais de sélection si les professionnels de la santé ayant fait appel à IMAGE sont différents des professionnels de la santé en général. Il faut par contre spécifier que les appels inclus dans les analyses devaient provenir d'un professionnel dont la spécialité avait été enregistrée dans la banque de données IMAGE. De plus, les mêmes différences énumérées précédemment au sujet des femmes peuvent s'appliquer aux professionnels de la santé. Ces derniers pourraient être plus craintifs, moins renseignés sur les risques et bienfaits des médicaments lors de la grossesse et de l'allaitement, moins familiers ou plus inquiets avec la grossesse et l'allaitement de manière générale ou inversement, plus renseignés sur des données contradictoires. Les appels peuvent aussi être effectués par des professionnels de la santé qui ont plus difficilement accès à un second avis. Similairement, certains professionnels pourraient être plus renseignés sur les projets de l'Université de Montréal ou du CHU Sainte-Justine et plus à l'aise avec les technologies informatiques. En somme, puisque les premières informations au sujet du centre ont été publiées dans *Québec Pharmacie*, les lecteurs de cette revue de formation continue, à l'intention des pharmaciens du Québec, pourraient être davantage représentés dans la banque de données d'IMAGE.

II) Biais d'information

Les appels utilisés lors de cette étude ont automatiquement été transférés dans la banque de données d'IMAGE à l'aide du logiciel IMAGE.Net®. Le système de transfert de ce logiciel permet l'utilisation des données directement à partir de la banque de données. Il n'y a donc pas de transcription, réduisant le nombre de manipulations apportées aux données. Ce logiciel permet donc d'éviter certains biais d'information. IMAGE.Net® possède également plusieurs contrôles internes qui permettent d'éviter des erreurs lors de l'entrée des données. Il est quand même possible qu'il y ait eu des erreurs de saisie au niveau des différentes informations de cette étude (caractéristiques des femmes, médicaments demandés et indications). L'utilisation de classifications reconnues et standardisées (ATC, AHFS et MedDRA) augmente la validité des résultats. En effet, cela permet de comparer plus facilement les résultats obtenus avec ceux d'autres études portant sur l'utilisation des médicaments. De plus, la réorganisation de certaines classes de médicaments et des indications d'utilisation lors de l'analyse des données, a permis de réduire l'effet de possibles variations entre les habitudes de saisie des téléphonistes d'IMAGE. Néanmoins, les qualités métriques de cet instrument n'ont jamais été confirmées.

Dans cette étude, l'ampleur des données manquante est de 4 à 95 % [voir Tableau 5, Page 72] en fonction de la variable. Les données manquantes pourraient introduire un biais d'information si les estimées obtenues auraient été différentes en tenant compte de l'information qui n'est pas disponible. Cela ne s'applique pas à l'identification des classes de médicaments les plus fréquemment

demandées puisqu'il n'y a pas de données manquantes à ce niveau. Au niveau des indications d'utilisation, il y aurait un biais d'information si les données sont manquantes systématiquement pour une indication donnée, en comparaison aux autres indications dans chaque classe de médicaments. Le biais sera introduit dans l'étude, si cette erreur systématique survient dans l'une des cinq classes de médicaments les plus fréquentes dans la banque de données et que cela influence le classement des trois indications les plus fréquentes. Cela est aussi vrai pour les déterminants. Si par exemple, systématiquement plus de femmes utilisant des antipsychotiques durant la grossesse ne précisent pas à leur professionnel de la santé qu'elles consomment de l'alcool, l'association peut être biaisée et aller dans le sens contraire de ce qui est rapporté ou ne pas atteindre la significativité statistique nécessaire.

III) Biais de confusion

Il y a de nombreuses données manquantes dans cette étude puisque lors de l'appel, la principale considération du personnel d'IMAGe est de répondre au besoin du professionnel de la santé. Les données peuvent être manquantes pour trois raisons: 1) le personnel d'IMAGe peut ne pas poser la question (par oubli ou manque de temps), 2) l'information peut être communiquée sans l'utilisation d'IMAGeNet© ou 3) le professionnel peut ne pas connaître ou ne pas vouloir fournir l'information au moment de l'appel. Si une ou l'autre de ces deux raisons est systématiquement davantage présente chez une classe de médicaments en particulier, les données manquantes pourraient introduire un biais de confusion

lors de l'identification des déterminants d'utilisation de cette classe de médicaments. En effet, les données manquantes doivent être associées à une classe de médicaments (à la variable indépendante) et à une caractéristique maternelle (à la variable dépendante) en particulier pour introduire un biais, puisque le dénominateur choisi comprend l'ensemble des autres appels reçus à IMAGE. Les données sont principalement manquantes au niveau des habitudes de vie comme la consommation d'alcool, de cigarettes et de drogues. Il est possible que les téléphonistes d'IMAGE demandent préférentiellement des questions sur les habitudes de vies ou que les professionnels de la santé en soient particulièrement informés, lorsque ces habitudes sont des facteurs de risque connus à l'indication d'utilisation du médicament demandé. Par contre, il y a moins de données manquantes pour les variables suivantes : indication du médicament, âge maternel et âge gestationnel. Les informations reçues peuvent être influencées par le type de demandeur, c'est-à-dire le professionnel qui rejoint IMAGE. Par exemple, le médecin de famille de la femme pourrait être plus renseigné sur les grossesses antérieures de sa patiente que son pharmacien. Cependant, cette variable n'a pas été prise en considération lors de l'analyse des déterminants.

Aucun renseignement n'est disponible sur les caractéristiques sociodémographiques (comme la résidence en milieu rural ou urbain) et socioéconomiques (le niveau d'éducation ou le revenu) des femmes. Ces variables, ainsi que d'autres variables inconnues, pourraient être confondantes si elles sont associées à l'utilisation d'une classe de médicaments en particulier, ainsi qu'à une caractéristique maternelle en particulier.

IV Validité externe

Afin de généraliser les résultats, il faut se demander si les femmes concernées par les appels de la banque de données d'IMAGe sont représentatives des femmes enceintes et qui allaitent au Québec, au Canada ou ailleurs dans le monde. Il est possible de penser que l'utilisation des médicaments, sujet des appels, peut différer entre les pays. De plus, si certains appels portent sur les risques d'interactions médicamenteuses ou sur les habitudes de vie durant l'utilisation des médicaments, ces femmes dont le professionnel de la santé fait appel à un CIT pourraient utiliser un plus grand nombre de médicaments et avoir davantage de conditions médicales et d'habitudes de vie néfastes (consommation de tabac, alcool et drogues) que les femmes enceintes pour qui un professionnel de la santé n'a pas fait appel à un CIT. À ce jour, rien ne permet d'affirmer ou d'infirmer que ces femmes et ces professionnels de la santé sont différents de ceux du Québec, du Canada ou d'autres pays. Les différents groupes d'appels sélectionnés (GNE, GE, A), comprenaient des femmes dont l'âge maternel moyen (29,0; 29,2 et 30,0 ans, respectivement) est comparable à celui des femmes enceintes québécoises (29,2 ans) et canadiennes (29,3 ans).¹⁴⁶ De plus, les classes de médicaments les plus fréquemment rapportées à IMAGe sont semblables à celles rapportées dans d'autres CITs.^{160,40,39,136}

5.3 Avantages et limitations: Étude de l'impact des avis de Santé Canada sur les appels reçus au Centre IMAGE

5.3.1 Avantages

L'analyse de séries temporelles interrompues est une méthodologie peu dispendieuse qui permet de caractériser l'impact d'un événement externe tel une intervention, sur les valeurs d'une série chronologique. Les effets peuvent être soudain et permanent, graduel et permanent ou soudain et temporaire.¹²⁸ Ces analyses sont très utiles lorsque la mesure est répétée dans le temps et qu'il est impossible d'utiliser un groupe de comparaison. Dans cette étude, l'utilisation d'une banque de données automatisée a permis de mesurer des tendances dans le temps au niveau du nombre d'appels pour de l'information sur l'ensemble des médicaments mais également pour les antidépresseurs et les anti-inflammatoires plus spécifiquement, et ce sans avoir à faire un suivi au niveau des professionnels ou des femmes. L'absence de perte au suivi est un avantage considérable des analyses utilisant des banques de données. De plus, le nombre de semaines incluses dans l'étude (226) est supérieur au nombre minimal de mesures recommandé de 50 (25-25 pré post ou 50-50).^{151,152,153,130,128} L'utilisation des séries temporelles est le devis quasi expérimental le plus puissant pour détecter l'effet d'une intervention lorsqu'il n'est pas possible d'effectuer une randomisation.¹²⁸

5.3.2 Limitations - Validités interne et externe

Dans une étude de séries temporelles interrompues, la validité interne représente l'habileté ou la fiabilité de l'événement à expliquer l'impact observé sur la variable d'intérêt en l'absence de biais. Il faut se demander si les augmentations observées pourraient être attribuables à des facteurs externes ou si d'autres facteurs auraient pu expliquer ces augmentations, en excluant les avis de Santé Canada.^{130,161}

1) Biais de sélection

Un biais de sélection pourrait être introduit si les appels sélectionnés dans l'étude ne sont pas représentatifs de l'ensemble des appels reçus à IMAGE ou si les caractéristiques des femmes changent au courant de l'étude; c'est-à-dire si la population d'appels (de femmes) était systématiquement différente avant et après les différents événements évalués.¹³⁰ Dans cette étude, il n'y a qu'un seul critère de sélection. Les appels devaient être reçus entre décembre 2003 et mars 2008. La période de l'étude a été choisie afin de maximiser le nombre d'appels inclus. Cela permet également de conserver un maximum de représentativité.

II) Biais d'information

Un biais d'information aurait pu être introduit dans cette étude si les appels au sujet des antidépresseurs ou des anti-inflammatoires auraient été systématiquement mal classifiés dans d'autres classes de médicaments ou si au contraire, des appels traitant d'autres médicaments auraient été inclus dans les groupes d'appels à l'étude. L'expertise du personnel d'IMAGe dans le domaine de la pharmacie permet de croire que les erreurs sont peu probables en ce qui concerne la classification des médicaments antidépresseurs ou anti-inflammatoires dans les bonnes classes. Cependant, malgré le logiciel IMAGeNet©, des erreurs de saisie lors de l'entrée des données restent possibles mais il est impossible de le vérifier. Il faudrait aussi vérifier l'effet que pourrait avoir la collecte des données par différentes personnes à IMAGe sur la courbe de tendance centrale dans le temps. Les qualités métriques de cet instrument restent à confirmer.

III) Biais de confusion

Un biais de confusion aurait pu être introduit dans cette étude si des facteurs externes qui seraient survenus en même temps que les avis, pourraient expliquer en partie l'impact observé sur le nombre d'appels reçus à IMAGe. Ces effets sont dits historiques. Par exemple, il est possible que la couverture médiatique qui est survenue suite à l'émission de l'avis par Santé Canada ait eu

un impact sur les inquiétudes des femmes et des professionnels de la santé.¹¹³ De plus, cela fait en sorte qu'un plus grand nombre de personnes peuvent être avisés de l'émission de l'avis et faire circuler l'information (de manière plus ou moins complète). Ainsi, il est possible que la couverture médiatique ait eu un impact sur le nombre d'appels reçus au CIT québécois durant la période à l'étude. Inversement, cet impact peut être considéré comme un effet indirect de l'émission des avis et dans ce sens, le prendre en considération représenterait une évaluation plus globale de l'effet de ces événements. D'autres effets possibles sont dits de maturation, par exemple, lorsque les participants ou l'expérimentateur s'habituent à la prise de la mesure.¹²⁸ Dans cette étude, cet effet ne s'applique pas puisque les femmes, sur lesquelles les demandes d'information portent, varient d'une semaine à l'autre et qu'il y a différents professionnels de la santé impliqués entre eux à IMAGE et auprès de ces femmes. Finalement, l'augmentation naturelle de la popularité du centre d'appel pourrait avoir un effet résiduel sur les pentes de régression observées si les modèles ARIMA ne corrigent pas parfaitement pour cette tendance de base. En effet, l'ajustement des séries est dépendant des ordres p , d et q sélectionnés par les expérimentateurs. Cependant, cette possibilité d'erreur est réduite par la vérification des critères d'informations AIC et SBC ($<0,05$) qui renseignent sur l'ajustement adéquat des modèles ARIMA. Somme toute, des études sur les besoins en information, effectuées directement auprès des professionnels de la santé, permettraient de confirmer et de compléter les résultats de cette étude.

IV Validité externe

La validité externe de cette étude est relative à sa capacité de s'appliquer à d'autres avis ou CIT dans le pays ou ailleurs dans le monde. D'abord, il est possible de penser que les avis émis par Santé Canada ont un impact similaire à ceux d'autres agences réglementaires de santé bénéficiant de moyens de communication semblables, c'est-à-dire, la publication des avis sur internet, l'accès à internet chez la population, l'envoi des avis par la poste, les journaux, les radios, etc. Cependant, certains CIT peuvent être différents d'IMAGE en ce qui a trait au nombre d'appels pouvant être reçus, aux types de demandes répondues (sujets d'expertise) et aux types de clientèles (professionnels de la santé seulement, femmes et professionnels ou tout autre requérant). De plus, dans l'analyse des séries temporelles, chaque modélisation est dépendante à un certain niveau de son modélisateur. En effet, c'est le modélisateur qui décide des ajustements effectués sur la série, des ordres d'ajustement (p, d, q) et du niveau de satisfaction des modèles ARIMA. Même si ses ajustements sont fait en se basant sur les critères d'information spécifiques AIC et SBC, cela a une influence sur le choix de la moyenne mobile. Si la moyenne mobile avant ou suite à l'évènement est légèrement différente, l'impact de ces avis pourrait ne pas être détecté dans d'autres CIT au pays, disposant de moins de ressources humaines et/ou financières qu'IMAGE, par exemple. Il est également possible que le nombre de demandes d'information au sujet des antidépresseurs, en comparaison à d'autres classes de médicaments, soit dépendant de d'autres facteurs socioculturels tels la reconnaissance des symptômes et l'acceptation de la maladie chez les patientes et

les professionnels, le nombre de diagnostics posés, la confiance envers l'efficacité et la nécessité des antidépresseurs, etc. Si davantage de femmes refusent catégoriquement de prendre des antidépresseurs durant leur grossesse ou l'allaitement, moins d'appels seront émis dans les CIT. Ainsi, il est possible de penser que ces facteurs peuvent varier en fonction des communautés et que ces avis ou des avis similaires pourraient ne pas être détectés ailleurs.

6. CONCLUSION

Dans son ensemble, cette étude apporte des données nouvelles concernant l'utilisation des médicaments lors de la grossesse et de l'allaitement. Les antidépresseurs, pour traiter la dépression, sont la classe médicamenteuse et l'indication générant le plus grand nombre d'appels à IMAGE, CIT opérant au Québec, Canada. Ces résultats sont cohérents avec ce qui est rapporté dans d'autres CIT. Les déterminants d'appel obtenus sont également cohérents avec ceux associés aux indications d'utilisation des médicaments dans la littérature. Il s'agit de la première étude s'intéressant aux déterminants d'appel. La deuxième phase de cette étude permet de conclure que les récents avis émis par Santé Canada au sujet des risques de l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse expliquent en partie l'augmentation de la demande d'information observée à IMAGE. Cependant, l'impact de l'avis du retrait du rofécoxib sur le nombre d'appels reçus au centre IMAGE reste à confirmer puisque les appels concernant les anti-inflammatoires n'ont pas démontré d'effet significatif. Cela pourrait être possible dans le futur par l'augmentation progressive des données enregistrées au centre d'appel. Rappelons que l'augmentation de l'âge moyen de procréation amène les femmes à consommer davantage de médicaments pour traiter des conditions chroniques.^{4,5} De plus, le vieillissement général de la population augmente le nombre de patients devant être traités par un nombre décroissant de professionnels de la santé (prenant leur retraite ou nécessitant eux-mêmes des soins). Ainsi, les professionnels de la santé risquent d'avoir plus difficilement accès à des collègues lorsqu'ils désirent obtenir un second avis sur les risques et bienfaits associés à l'utilisation des médicaments durant la grossesse et la période

d'allaitement. Les CIT pourraient donc connaître une croissance d'utilisation dans les prochaines années et être une solution partielle au problème de vieillissement de la population. Dans ce cas, d'autres études sur l'utilisation des CIT seraient souhaitables afin de mieux comprendre les ressources en information, humaines et financières nécessaires à l'amélioration du service offert par ces organisations. Pour que le Centre d'appel puisse répondre au besoin croissant d'information des professionnels de la santé dans le futur et idéalement, à celui des femmes également, une augmentation de son financement sera nécessaire. En conclusion, cette étude démontre que plus d'informations sur les risques et bienfaits de l'utilisation des médicaments devraient être fournies au personnel de la santé ainsi qu'aux patientes de façon générale mais particulièrement, lors du retrait de médicaments ou d'avis concernant les risques de l'utilisation des médicaments durant la grossesse. Plus spécifiquement, ceci est vrai en ce qui concerne les antidépresseurs, les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les benzodiazépines et les anti-psychotiques. D'autres études quantitatives et qualitatives sur les besoins en information des professionnels de la santé permettraient de confirmer et compléter les résultats de cette étude.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. CHU Sainte-Justine, Le Centre IMAGE (2009)
http://www.chu-sainte-justine.org/Pro/page.aspx?id_page=10003238

2. Gendron, M. P., Martin, B., Oraichi, D., and Berard, A., Health care providers' requests to Teratogen Information Services on medication use during pregnancy and lactation (2009) *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 65;5:523-531.

3. Gendron M.P., Sheehy O, Martin B, and Bérard A, Do Drug Warnings and Market Withdrawals Have an Impact on the Number of Calls to Teratogen Information Services? (2010) *Article soumis dans: the Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*,

4. Huang, L., Sauve, R., Birkett, N., Fergusson, D., and van, Walraven C., Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review (1-15-2008) *CMAJ.*, 178;2:165-172.

5. Stein, Z. and Susser, M., The risks of having children in later life (2000) *West J Med.*, 173;5:295-296.

6. Chambers, C. D., Polifka, J. E., and Friedman, J. M., Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss (2008) *Clin. Pharmacol. Ther.*, 83;1:181-183.

7. Einarson, A., Park, A., and Koren, G., How physicians perceive and utilize information from a teratogen information service: the Motherisk Program (4-5-2004) *BMC. Med. Educ.*, 4;6-

8. Henshaw, S. K., Unintended pregnancy in the United States (1998) *Fam. Plann. Perspect.*, 30;1:24-9, 46.

9. Ferreira, E. et collaborateurs, Grossesse et Allaitement: Guide thérapeutique (2007) Éditions du CHU Sainte-Justine; Impacts des changements physiologiques sur la pharmacocinétique, Maladie bipolaire et troubles psychotiques:53, 562-.

10. Merkatz, R. B., Inclusion of women in clinical trials: a historical overview of scientific, ethical, and legal issues (1998) *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.*, 27;1:78-84.

11. Tomalin, A., Drugs used in pregnancy: the regulatory process (2007) *Can. J. Clin. Pharmacol.*, 14;1:e5-e9.
12. Zajicek, A. and Giacoia, G. P., Obstetric clinical pharmacology: coming of age (2007) *Clin. Pharmacol. Ther.*, 81;4:481-482.
13. Anderka, M. T., Lin, A. E., Abuelo, D. N., Mitchell, A. A., and Rasmussen, S. A., Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature (2009) *Am. J Med. Genet. A*, 149A;6:1241-1248.
14. Charakida, A., Mouser, P. E., and Chu, A. C., Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin (2004) *Expert. Opin. Drug Saf*, 3;2:119-129.
15. Carey, J. C., Martinez, L., Balken, E., Leen-Mitchell, M., and Robertson, J., Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines (2009) *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 85;1:63-68.
16. Cohen, L. S., Altshuler, L. L., Harlow, B. L., Nonacs, R., Newport, D. J., Viguera, A. C., Suri, R., Burt, V. K., Hendrick, V., Reminick, A. M., Loughhead, A., Vitonis, A. F., and Stowe, Z. N., Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment (2-1-2006) *JAMA*, 295;5:499-507.
17. Viguera, A. C., Whitfield, T., Baldessarini, R. J., Newport, D. J., Stowe, Z., Reminick, A., Zurick, A., and Cohen, L. S., Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation (2007) *Am. J Psychiatry*, 164;12:1817-1824.
18. Santé Canada and Gouvernement du Canada, Renseignements importants en matière d'innocuité concernant Paxil (paroxétine) et la possibilité d'un risque accru de malformations congénitales- Pour les professionnels de la santé- GlaxoSmithKline inc (9-29-2005)
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/paxil_3_hpc-cps-fra.php
19. Santé Canada and Gouvernement du Canada, Lien entre les nouveaux antidépresseurs et un trouble pulmonaire grave chez le nouveau-né (3-10-2006)
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2006/2006_11-fra.php

20. Santé Canada and Gouvernement du Canada, Merck Sharp & Dohme (MSD) annonce le retrait volontaire de VIOXX® (rofécoxib) à l'échelle mondiale - Merck Frosst Canada Ltée (9-30-2004)
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2004/vioxx_2_hpc-cps-fra.php
21. Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification (2009)
http://www.whooc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/
22. The American Society of Hospital Pharmacists, List of American Hospital Formulary Service (AHFS) Pharmacologic-Therapeutic Classification (2009)
<http://www.ahfsdruginformation.com/class/index.aspx>
23. Andrade, S. E., Gurwitz, J. H., Davis, R. L., Chan, K. A., Finkelstein, J. A., Fortman, K., McPhillips, H., Raebel, M. A., Roblin, D., Smith, D. H., Yood, M. U., Morse, A. N., and Platt, R., Prescription drug use in pregnancy (2004) *Am. J Obstet Gynecol*, 191;2:398-407.
24. De Vigan, C., De Walle, H. E., Cordier, S., Goujard, J., Knill-Jones, R., Ayme, S., Calzolari, E., and Bianchi, F., Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM Working Group. Occupational Exposures and Congenital Anomalies (1999) *J Clin. Epidemiol.*, 52;10:977-982.
25. Malm, H., Martikainen, J., Klaukka, T., and Neuvonen, P. J., Prescription drugs during pregnancy and lactation--a Finnish register-based study (2003) *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 59;2:127-133.
26. Olesen, C., Steffensen, F. H., Nielsen, G. L., de Jong-van den Berg, Olsen, J., and Sorensen, H. T., Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group (1999) *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 55;2:139-144.
27. Egen-Lappe, V. and Hasford, J., Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population (2004) *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 60;9:659-666.
28. Headley, J., Northstone, K., Simmons, H., and Golding, J., Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (2004) *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 60;5:355-361.

29. Lacroix, I., mase-Michel, C., Lapeyre-Mestre, M., and Montastruc, J. L., Prescription of drugs during pregnancy in France (11-18-2000) *Lancet*, 356;9243:1735-1736.
30. Garriguet, D., Medication use among pregnant women (2006) *Health Rep.*, 17;2:9-18.
31. Refuerzo, J. S., Blackwell, S. C., Sokol, R. J., Lajeunesse, L., Firchau, K., Kruger, M., and Sorokin, Y., Use of over-the-counter medications and herbal remedies in pregnancy (2005) *Am. J Perinatol.*, 22;6:321-324.
32. Beyens, M. N., Guy, C., Ratrema, M., and Ollagnier, M., Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study (2003) *Therapie*, 58;6:505-511.
33. Rx&D and Wyatt Health Management, Le Rapport international de Rx&D sur l'accès aux médicaments, 2009-2010 (2010)
http://www.prioritepatients.ca/inc/pdfs/RxD_InternationalReport_2010_fr.pdf
34. Ofori, B., Oraichi, D., Blais, L., Rey, E., and Berard, A., Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study (2006) *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 77;4:268-279.
35. Schirm, E., Schwagermann, M. P., Tobi, H., and de Jong-van den Berg LT, Drug use during breastfeeding. A survey from the Netherlands (2004) *Eur. J Clin. Nutr.*, 58;2:386-390.
36. Matheson, I., Kristensen, K., and Lunde, P. K., Drug utilization in breastfeeding women. A survey in Oslo (1990) *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 38;5:453-459.
37. Stultz, E. E., Stokes, J. L., Shaffer, M. L., Paul, I. M., and Berlin, C. M., Extent of medication use in breastfeeding women (2007) *Breastfeed. Med.*, 2;3:145-151.
38. Passmore, C. M., McElnay, J. C., and D'Arcy, P. F., Drugs taken by mothers in the puerperium: inpatient survey in Northern Ireland (12-8-1984) *Br. Med. J (Clin. Res. Ed)*, 289;6458:1593-1596.
39. Lim, J. M., Sullivan, E., and Kennedy, D., MotherSafe: review of three years of counselling by an Australian Teratology Information Service (2009) *Aust. N. Z. J Obstet Gynaecol.*, 49;2:168-172.

40. Einarson, A., Portnoi, G., and Koren, G., Update on motherisk updates. Seven years of questions and answers (2002) *Can. Fam. Physician*, 48;1301-1304.
41. Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin, Rapport annuel 2004-2005 (2005)
42. Gentile, S., SSRIs in pregnancy and lactation: emphasis on neurodevelopmental outcome (2005) *CNS. Drugs*, 19;7:623-633.
43. Bennett, H. A., Einarson, A., Taddio, A., Koren, G., and Einarson, T. R., Prevalence of depression during pregnancy: systematic review (2004) *Obstet Gynecol*, 103;4:698-709.
44. Heron, J., O'Connor, T. G., Evans, J., Golding, J., and Glover, V., The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample (2004) *J Affect. Disord.*, 80;1:65-73.
45. Ramos, E., Oraichi, D., Rey, E., Blais, L., and Berard, A., Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women (2007) *BJOG.*, 114;9:1055-1064.
46. Howard, L. M., Boath, E., and Henshaw, C., Antidepressant prevention of postnatal depression (2006) *PLoS. Med.*, 3;10:e389-
47. O'Hara, M. W., Neunaber, D. J., and Zekoski, E. M., Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors (1984) *J Abnorm. Psychol.*, 93;2:158-171.
48. Mian, A. I., Depression in pregnancy and the postpartum period: balancing adverse effects of untreated illness with treatment risks (2005) *J Psychiatr. Pract.*, 11;6:389-396.
49. Schmidt, K., Olesen, O. V., and Jensen, P. N., Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant (1-15-2000) *Biol. Psychiatry*, 47;2:164-165.
50. Austin, M. P., Hadzi-Pavlovic, D., Saint, K., and Parker, G., Antenatal screening for the prediction of postnatal depression: validation of a psychosocial Pregnancy Risk Questionnaire (2005) *Acta Psychiatr. Scand.*, 112;4:310-317.

51. Epperson, N., Czarkowski, K. A., Ward-O'Brien, D., Weiss, E., Gueorguieva, R., Jatlow, P., and Anderson, G. M., Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs (2001) *Am. J Psychiatry*, 158;10:1631-1637.
52. Battle, C. L., Zlotnick, C., Pearlstein, T., Miller, I. W., Howard, M., Salisbury, A., and Stroud, L., Depression and breastfeeding: which postpartum patients take antidepressant medications? (2008) *Depress. Anxiety*, 25;10:888-891.
53. Postpartum Support International, President's Advisory Council; Cheryl Tatano Beck (2010)
<http://www.postpartum.net/About-PSI/President%E2%80%99s-Advisory-Council-/Cheryl-Tatano-Beck-DNSc-CNM-FAAN-.aspx>
54. Beck, C. T., A meta-analysis of predictors of postpartum depression (1996) *Nurs. Res.*, 45;5:297-303.
55. Beck, C. T., Predictors of postpartum depression: an update (2001) *Nurs. Res.*, 50;5:275-285.
56. Cohen, J., Statistical power analysis for the behavioural sciences (1988)
57. Nielsen, Forman D., Videbech, P., Hedegaard, M., Dalby, Salvig J., and Secher, N. J., Postpartum depression: identification of women at risk (2000) *BJOG.*, 107;10:1210-1217.
58. Pryse-Phillips, W. E., Dodick, D. W., Edmeads, J. G., Gawel, M. J., Nelson, R. F., Purdy, R. A., Robinson, G., Stirling, D., and Worthington, I., Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society (5-1-1997) *CMAJ.*, 156;9:1273-1287.
59. Aube, M., Migraine in pregnancy (1999) *Neurology*, 53;4 Suppl 1:S26-S28.
60. Pfaffenrath, V. and Rehm, M., Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? (1998) *Drug Saf.*, 19;5:383-388.
61. Ostgaard, H. C., Andersson, G. B., and Karlsson, K., Prevalence of back pain in pregnancy (1991) *Spine (Phila Pa 1976.)*, 16;5:549-552.

62. Borg-Stein, J., Dugan, S. A., and Gruber, J., Musculoskeletal aspects of pregnancy (2005) *Am. J Phys. Med. Rehabil.*, 84;3:180-192.
63. To, W. W. and Wong, M. W., Factors associated with back pain symptoms in pregnancy and the persistence of pain 2 years after pregnancy 1 (2003) *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 82;12:1086-1091.
64. Li, D. K., Liu, L., and Odouli, R., Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study (8-16-2003) *BMJ*, 327;7411:368-
65. Wockel, A., Beggel, A., Rucke, M., bou-Dakn, M., and Arck, P., Predictors of Inflammatory Breast Diseases During Lactation - Results of a Cohort Study (11-12-2009) *Am. J Reprod. Immunol.*,
66. Dolovich, L. R., Addis, A., Vaillancourt, J. M., Power, J. D., Koren, G., and Einarson, T. R., Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies (9-26-1998) *BMJ*, 317;7162:839-843.
67. Wittchen, H. U., Muller, N., Pfister, H., Winter, S., and Schmidt-kunz, B., [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany--initial results of an additional federal survey of "psychiatric disorders"] 1 (1999) *Gesundheitswesen*, 61 Spec No;S216-S222.
68. Halbreich, U., Anxiety disorders in women: a developmental and lifecycle perspective (2003) *Depress. Anxiety.*, 17;3:107-110.
69. Phillips, B. A., Collop, N. A., Drake, C., Consens, F., Vgontzas, A. N., and Weaver, T. E., Sleep disorders and medical conditions in women. Proceedings of the Women & Sleep Workshop, National Sleep Foundation, Washington, DC, March 5-6, 2007 (2008) *J Womens Health (Larchmt.)*, 17;7:1191-1199.
70. Ohida, T., Kaneita, Y., Osaki, Y., Harano, S., Tanihata, T., Takemura, S., Wada, K., Kanda, H., Hayashi, K., and Uchiyama, M., Is passive smoking associated with sleep disturbance among pregnant women? (9-1-2007) *Sleep*, 30;9:1155-1161.
71. Nulman, I., Laslo, D., and Koren, G., Treatment of epilepsy in pregnancy (1999) *Drugs*, 57;4:535-544.

72. Marchetti, F., Romero, M., Bonati, M., and Tognoni, G., Use of psychotropic drugs during pregnancy. A report of the international co-operative drug use in pregnancy (DUP) study. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP) (1993) *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 45;6:495-501.
73. Wikner, B. N., Stiller, C. O., Bergman, U., Asker, C., and Kallen, B., Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations (2007) *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*, 16;11:1203-1210.
74. Ornoy, A., Arnon, J., Shechtman, S., Moerman, L., and Lukashova, I., Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? (1998) *Reprod. Toxicol.*, 12;5:511-515.
75. Kulaga, S., Zagarzadeh, A., and Berard, A., Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm (2009) *BJOG.*, 116;13:1788-1795.
76. Matheson, I., Drugs taken by mothers in the puerperium (5-25-1985) *Br. Med. J (Clin. Res. Ed)*, 290;6481:1588-1589.
77. Amann, U., Egen-Lappe, V., Strunz-Lehner, C., and Hasford, J., Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population (2006) *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*, 15;5:327-337.
78. Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., and Olsen, J., Use of antibiotics during pregnancy (1998) *Eur. J Obstet Gynecol Reprod. Biol.*, 81;1:1-8.
79. Carrie, A. G., Metge, C. J., and Zhanel, G. G., Antibiotic use in a Canadian Province, 1995-1998 (2000) *Ann. Pharmacother.*, 34;4:459-464.
80. Santos, F., Oraichi, D., and Berard, A., Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy (1-29-2010) *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*,
81. Haggerty, C. L. and Ness, R. B., Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease (2008) *Womens Health (Lond Engl.)*, 4;4:383-397.
82. Spencer, J. P., Management of mastitis in breastfeeding women (9-15-2008) *Am. Fam. Physician*, 78;6:727-731.

83. Kaufmann, R. and Foxman, B., Mastitis among lactating women: occurrence and risk factors (1991) *Soc. Sci. Med.*, 33;6:701-705.
84. Jonsson, S. and Pulkkinen, M. O., Mastitis today: incidence, prevention and treatment (1994) *Ann. Chir Gynaecol. Suppl*, 208;84-87.
85. Becker, P. M., Treatment of sleep dysfunction and psychiatric disorders 1 (2006) *Curr. Treat. Options. Neurol.*, 8;5:367-375.
86. Allison, S. K., Psychotropic medication in pregnancy: ethical aspects and clinical management (2004) *J Perinat. Neonatal Nurs.*, 18;3:194-205.
87. Association of Clinical Obstetricians and Gynecologists (ACOG), ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation (2008) *Obstet Gynecol*, 111;4:1001-1020.
88. McKenna, K., Koren, G., Tetelbaum, M., Wilton, L., Shakir, S., av-Citrin, O., Levinson, A., Zipursky, R. B., and Einarson, A., Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study (2005) *J Clin. Psychiatry*, 66;4:444-449.
89. De las Cuevas, C., de la Rosa, M. A., Troyano, J. M., and Sanz, E. J., Are psychotropics drugs used in pregnancy? (2007) *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*, 16;9:1018-1023.
90. McKenna, K., Einarson, A., Levinson, A., and Gideon, K., Significant changes in antipsychotic drug use during pregnancy (2004) *Vet. Hum. Toxicol.*, 46;1:44-46.
91. Winans, E. A., Antipsychotics and breastfeeding (2001) *J Hum. Lact.*, 17;4:344-347.
92. Howard, L. M., Goss, C., Leese, M., Appleby, L., and Thornicroft, G., The psychosocial outcome of pregnancy in women with psychotic disorders (11-1-2004) *Schizophr. Res.*, 71;1:49-60.
93. Marks, M. N., Wieck, A., Checkley, S. A., and Kumar, R., Contribution of psychological and social factors to psychotic and non-psychotic relapse after childbirth in women with previous histories of affective disorder (1992) *J Affect. Disord.*, 24;4:253-263.

94. Gouvernement du Canada, Fondation canadienne pour l'innovation (FCI) (2008)
<http://www.innovation.ca/fr/about-the-cfi/cfi-overview>
95. Santé Canada, Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) (2008)
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php>
96. Santé Canada and MSSO, Dictionnaire médical des activités de réglementation (MedDRA) (2005)
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_fs-if/2004-meddrafts_fd/index-fra.php
97. Northrop Grumman Corporation and MedDRA® is a registered trademark of the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA), MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (2010)
http://www.meddramsso.com/public_about_meddra.asp
98. Santé Canada, À propos de Santé Canada; Mission, valeurs, activités (2005)
Gouvernement du Canada,
<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/activit/about-apropos/index-fra.php>
99. Ministère de la Justice, Loi sur les aliments et drogues (L.R., 1985, ch. F-27) (3-19-2010) *Gouvernement du Canada,*
<http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html>
100. Santé Canada, À propos de Santé Canada; Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) (2010) *Gouvernement du Canada,*
<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/index-fra.php>
101. Santé Canada and Gouvernement du Canada, À propos de Santé Canada; L'accès aux produits thérapeutiques: Le processus de réglementation au Canada (2006)
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/access-therapeutic_acces-therapeutique-fra.php
102. Santé Canada and Gouvernement du Canada, Médicaments et produits de santé; MedEffet^{MC} Canada (4-9-2010)
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
103. Gauthier J. and Bussièrès J-F, Gestion des rappels et des retraits de médicaments en établissement de santé (2006) *Pharmactuel*, 39;N° 2 Mars-Avril:

104. Santé Canada and Gouvernement du Canada, Médicaments et produits de santé; Rapport sommaire; Consultation en ligne sur MedEffet (9-14-0060)
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_res-rec/2006-medeffect-medeffet_consult_rep-rapp/index-fra.php
105. Santé Canada and Gouvernement du Canada, Description des documents actuels de communication des risques concernant les produits de santé commercialisés destinés aux humains - Lignes Directrices (6-26-2008)
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2008-risk-risques_comm_guid-dir/index-fra.php
106. Honein, M. A., Paulozzi, L. J., Cragan, J. D., and Correa, A., Evaluation of selected characteristics of pregnancy drug registries (1999) *Teratology*, 60;6:356-364.
107. Wogelius, P., Norgaard, M., Gislum, M., Pedersen, L., Munk, E., Mortensen, P. B., Lipworth, L., and Sorensen, H. T., Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations (2006) *Epidemiology*, 17;6:701-704.
108. Kulin, N. A., Pastuszak, A., Sage, S. R., Schick-Boschetto, B., Spivey, G., Feldkamp, M., Ormond, K., Matsui, D., Stein-Schechman, A. K., Cook, L., Brochu, J., Rieder, M., and Koren, G., Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study (2-25-1998) *JAMA*, 279;8:609-610.
109. Hendrick, V., Smith, L. M., Suri, R., Hwang, S., Haynes, D., and Altshuler, L., Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication (2003) *Am. J Obstet Gynecol*, 188;3:812-815.
110. Chambers, C. D., Hernandez-Diaz, S., Van Marter, L. J., Werler, M. M., Louik, C., Jones, K. L., and Mitchell, A. A., Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn (2-9-2006) *N. Engl. J Med.*, 354;6:579-587.
111. Baron, J. A., Sandler, R. S., Bresalier, R. S., Lanas, A., Morton, D. G., Riddell, R., Iverson, E. R., and Demets, D. L., Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial (11-15-2008) *Lancet*, 372;9651:1756-1764.
112. Bresalier, R. S., Sandler, R. S., Quan, H., Bolognese, J. A., Oxenius, B., Horgan, K., Lines, C., Riddell, R., Morton, D., Lanas, A., Konstam, M. A., and Baron, J. A., Cardiovascular events associated with rofecoxib in

- a colorectal adenoma chemoprevention trial (3-17-2005) *N. Engl. J Med.*, 352;11:1092-1102.
113. Kurian, B. T., Ray, W. A., Arbogast, P. G., Fuchs, D. C., Dudley, J. A., and Cooper, W. O., Effect of regulatory warnings on antidepressant prescribing for children and adolescents (2007) *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 161;7:690-696.
 114. Kurdyak, P. A., Juurlink, D. N., and Mamdani, M. M., The effect of antidepressant warnings on prescribing trends in Ontario, Canada (2007) *Am. J Public Health*, 97;4:750-754.
 115. Katz, L. Y., Kozyrskyj, A. L., Prior, H. J., Enns, M. W., Cox, B. J., and Sareen, J., Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults (4-8-2008) *CMAJ.*, 178;8:1005-1011.
 116. Shatin, D., Gardner, J. S., Stergachis, A., Blough, D., and Graham, D., Impact of mailed warning to prescribers on the co-prescription of tramadol and antidepressants (2005) *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*, 14;3:149-154.
 117. Einarson, A., Schachtschneider, A. K., Halil, R., Bollano, E., and Koren, G., SSRI'S and other antidepressant use during pregnancy and potential neonatal adverse effects: impact of a public health advisory and subsequent reports in the news media (2005) *BMC. Pregnancy. Childbirth.*, 5;11-
 118. Schussel, K. and Schulz, M., Prescribing of COX-2 inhibitors in Germany after safety warnings and market withdrawals (2006) *Pharmazie*, 61;10:878-886.
 119. Les Diététistes du Canada, Je planifie devenir enceinte. Pouvez-vous me donner des informations sur l'acide folique? (2010)
http://www.dietitians.ca/public/content/eat_well_live_well/french/faqs_tips_facts/faqs/faq_index.asp?fn=view&id=754&idstring=9
 120. Luz, P. M., Mendes, B. V., Codeco, C. T., Struchiner, C. J., and Galvani, A. P., Time series analysis of dengue incidence in Rio de Janeiro, Brazil (2008) *Am. J Trop. Med. Hyg.*, 79;6:933-939.
 121. Etzel, C. J., Shete, S., Beasley, T. M., Fernandez, J. R., Allison, D. B., and Amos, C. I., Effect of Box-Cox transformation on power of Haseman-Elston and maximum-likelihood variance components tests to detect quantitative trait Loci (2003) *Hum. Hered.*, 55;2-3:108-116.

122. Pengfei, Li, Box-Cox Transformations: An Overview (4-11-2005) *Department of Statistics, University of Connecticut*,
http://www.stat.uconn.edu/~studentjournal/index_files/pengfi_s05.pdf
123. Brockwell P.J. and Davis R.A., Introduction to Time Series and Forecasting (1996) Springer Texts in Statistics; ARMA Models:81-84.
124. Velicer, W. F. and McDonald, R. P., Cross-sectional time series designs : a general transformation approach (1991) *Multivariate behavioral research*, 26;2:247-254.
125. Ravelli, A. C. and Kreis, I. A., A time series analysis of sulphur dioxide, temperature, and influenza incidence in 1976-1987 (1991) *Public Health Rev.*, 19;1-4:93-101.
126. Statistics Solutions, Inc., Time Series Analysis (2008)
<http://www.statisticssolutions.com/Time-Series-Analysis>
127. Didier Delignières, Séries temporelles - Modèles ARIMA (2000) *Séminaire EA "Sport - Performance - Santé"*,
128. Wagner, A. K., Soumerai, S. B., Zhang, F., and Ross-Degnan, D., Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research (2002) *J Clin. Pharm. Ther.*, 27;4:299-309.
129. Vesin, Aurélien, Régression segmentée pour l'analyse de données longitudinales interrompues (2010) *Université Joseph Fourier - Grenoble U823 - Équipe 11 - Épidémiologie des cancer et des affections graves*,
<http://www2.ujf-grenoble.fr/medecine/iab/clientzone/labo3/equipe37/fichiers/Regression%20segmentee%20et%20donnees%20longitudinales%20interrompues.pt#256>
130. England Ed, How interrupted time series analysis can evaluate guideline implementation (9-17-2005)275:344-347.
www.thepjonline.com
131. Patrick Burns, Robustness of the Ljung-Box Test and its Rank Equivalent (10-6-2002) *Burns Statistics*,
lib.stat.cmu.edu/S/Spoetry/Working/ljungbox.pdf

132. Dominique Desbois, Une introduction à la méthodologie de Box et Jenkins : l'utilisation de modèles ARIMA avec SPSS (2010) *INRA-SAE2 Nancy et SCEES*,
<http://74.125.93.132/search?q=cache%3AGaOunhMO9nMJ%3Awww-rocq.inria.fr%2Faxis%2Fmodulad%2Farchives%2Fnumero-34%2FDesbois-34%2FUneintroduction.pdf+desbois+Ljung-Box+statistic+time+series&hl=fr&gl=ca>
133. Sanz, E., Gomez-Lopez, T., and Martinez-Quintas, M. J., Perception of teratogenic risk of common medicines (2001) *Eur. J Obstet Gynecol Reprod. Biol.*, 95;1:127-131.
134. Santé Canada, Renseignements importants sur l'innocuité de CELEBREX (célécoxib), accroissement du risque cardiovasculaire (12-20-2004)
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2004/celebrex_2_hpc-cps-fra.php
135. Merck & Co., Inc. and United States Food and Drug Administration (FDA), Important Prescribing Information (2002)
<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM171089.pdf>
136. De, Santis M., Cesari, E., Ligato, M. S., Nobili, E., Straface, G., Cavaliere, A., and Caruso, A., Prenatal drug exposure and teratological risk: one-year experience of an Italian Teratology Information Service (2008) *Med. Sci. Monit.*, 14;2:H1-H8.
137. Ho-Yen, S. D., Bondevik, G. T., Eberhard-Gran, M., and Bjorvatn, B., Factors associated with depressive symptoms among postnatal women in Nepal (2007) *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 86;3:291-297.
138. Zuckerman, B., Amaro, H., Bauchner, H., and Cabral, H., Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors (1989) *Am. J Obstet Gynecol*, 160;5 Pt 1:1107-1111.
139. Zilberman, M. L., Tavares, H., Blume, S. B., and el-Guebaly, N., Substance use disorders: sex differences and psychiatric comorbidities (2003) *Can. J Psychiatry*, 48;1:5-13.
140. Gouvernement du Québec, Actions gouvernementales de lutte au tabagisme; Résumé des principales actions gouvernementales qui ont été retenues et appliquées au Québec (2010)
<http://msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/tabac/index.php?actions-gouvernementales-lutte-tabagisme>

141. Bullen, C., Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease (2008) *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 6;6:883-895.
142. Nightingale, A. L., Lawrenson, R. A., Simpson, E. L., Williams, T. J., MacRae, K. D., and Farmer, R. D., The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives (2000) *Eur. J Contracept. Reprod. Health Care*, 5;4:265-274.
143. Roy, S., Effects of smoking on prostacyclin formation and platelet aggregation in users of oral contraceptives (1999) *Am. J Obstet Gynecol*, 180;6 Pt 2:S364-S368.
144. Karsak, M., Gaffal, E., Date, R., Wang-Eckhardt, L., Rehnelt, J., Petrosino, S., Starowicz, K., Steuder, R., Schlicker, E., Cravatt, B., Mechoulam, R., Buettner, R., Werner, S., Di, Marzo, V, Tuting, T., and Zimmer, A., Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system (6-8-2007) *Science*, 316;5830:1494-1497.
145. Demyttenaere, K., Bonnewyn, A., Bruffaerts, R., De, Girolamo G., Gasquet, I., Kovess, V., Haro, J. M., and Alonso, J., Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) (2008) *J Affect. Disord.*, 110;1-2:84-93.
146. Statistique Canada and Gouvernement du Canada, Naissances (2007) *Tableau 3: Âge moyen de la mère, selon la géographie*, <http://www.statcan.gc.ca/pub/84f0210x/2007000/t004-fra.htm>
147. Breart, G., Delayed childbearing (1997) *Eur. J Obstet Gynecol Reprod. Biol.*, 75;1:71-73.
148. Mattison, D. and Zajicek, A., Gaps in knowledge in treating pregnant women (2006) *Gend. Med.*, 3;3:169-182.
149. Hancock, R. L., Koren, G., Einarson, A., and Ungar, W. J., The effectiveness of Teratology Information Services (TIS) (2007) *Reprod. Toxicol.*, 23;2:125-132.
150. Gillings, D., Makuc, D., and Siegel, E., Analysis of interrupted time series mortality trends: an example to evaluate regionalized perinatal care (1981) *Am. J Public Health*, 71;1:38-46.

151. Velicer W.F., Harrop J., and Sage Publications, Inc., The Reliability and Accuracy of Time Series Model Identification (1983) *Evaluation Review*, 7;4:551-560.
152. Jensen, L., Guidelines for the application of ARIMA models in time series (1990) *Res. Nurs. Health*, 13;6:429-435.
153. Matowe, L. K., Leister, C. A., Crivera, C., and Korth-Bradley, J. M., Interrupted time series analysis in clinical research (2003) *Ann. Pharmacother.*, 37;7-8:1110-1116.
154. Zeskind, P. S. and Stephens, L. E., Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior (2004) *Pediatrics*, 113;2:368-375.
155. Chambers, C. D., Johnson, K. A., Dick, L. M., Felix, R. J., and Jones, K. L., Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine (10-3-1996) *N. Engl. J Med.*, 335;14:1010-1015.
156. Hancock, R. L., Ungar, W. J., Einarson, A., Goodstadt, M., and Koren, G., Providing information regarding exposures in pregnancy: a survey of North American Teratology Information Services 1 (2008) *Reprod. Toxicol.*, 25;3:381-387.
157. Lacasse, A., Lagoutte, A., Ferreira, E., and Berard, A., Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation (2009) *Eur. J Obstet Gynecol Reprod. Biol.*, 143;1:43-49.
158. Dupont, W. D and Plummer Jr.W.D., PS: Power and Sample Size Calculation (2009)
<http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/PowerSampleSize>
159. Rothman K.J., Greenland S., and Lash T.L., Modern Epidemiology, Third Edition, Chapter 9: Validity in Epidemiologic Studies (2008)128-129.
160. Arulappu, R. G. and Taylor, D. J., Obstetric drug information service (1982) *Am. J Hosp. Pharm.*, 39;9:1511-1514.
161. Michielutte, R., Shelton, B., Paskett, E. D., Tatum, C. M., and Velez, R., Use of an interrupted time-series design to evaluate a cancer screening program (2000) *Health Educ. Res.*, 15;5:615-623.

8. ANNEXES

Annexe I : Tableau résumé de l'étude

Objectifs	Variables indépendantes	Variable dépendante	Analyse statistiques
<p>¹ Déterminer les proportions d'appels en fonction des classes de médicaments.</p>	<p>d'appels concernant 1) des femmes exposées aux médicaments durant la grossesse et 2) durant</p>	<p>- (0, 1) Utilisation oui ou non d'un médicament en général - (0, 1) Utilisation oui ou non de chaque classe de médicament</p>	<p>- Statistiques descriptives sur les caractéristiques des groupes de femmes - Évaluer les fréquences des indications dans chaque classe de médicaments - Régressions logistiques</p>
<p>² Évaluer les indications et déterminants d'appel des classes de médicaments les plus fréquemment demandées.</p>	<p>Indications Déterminants</p>	<p>- (0, 1) Utilisation oui ou non d'un médicament en général - (0, 1) Utilisation oui ou non de chaque classe de médicament Modèle ajusté pour les quatre groupes de femmes</p>	<p>- Proportions d'appels concernant chacune des classes de médicaments dans les groupes de femmes à l'étude. - Khi-carré pour déterminer si l'utilisation de chaque classe est différente entre les groupes. - <i>p</i>-value</p>
<p>³ Déterminer l'impact des avis de Santé Canada sur le nombre d'appels reçus de 2003 à 2008, en fonction des classes de médicaments concernées.</p>	<p>Mois de l'année de décembre 2003 à juin 2007</p>	<p>- (0, 1) Utilisation oui ou non d'un médicament en général - (0, 1) Utilisation oui ou non de chaque classe de médicament</p>	<p>- Fréquences mensuelles d'utilisation des classes - Graphiques d'utilisation mensuelle des classes de médicaments pour chaque groupe de femmes à l'étude - Régression logistique Catégorie de référence: 01/12/2003 - 30/11/2004 Comparer à l'année de référence les années : 01/12/2004 - 30/11/2005 01/12/2005 - 30/11/2006 01/12/2006 - 30/06/2007</p>

Annexe II: Données préliminaires

Figure 10: Profil du nombre total de demandes d'information reçues au Centre IMAGE selon l'exercice financier ⁴¹

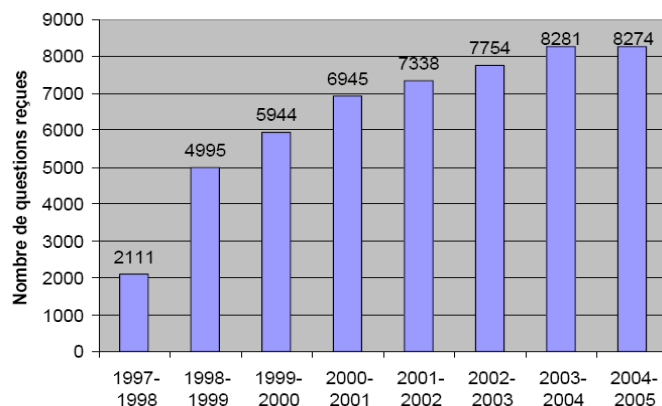


Figure 11: Profil du nombre de demandes d'information reçues au Centre IMAGE par type de demandeurs ⁴¹

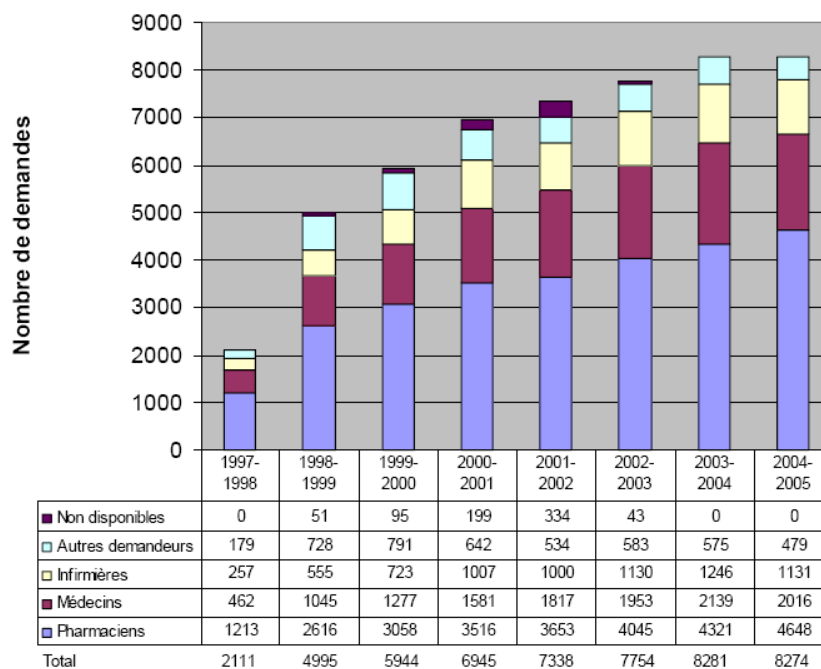


Figure 12: Répartition des types de demandes d'information reçues au Centre IMAGE en 2004-2005, n = 8468⁴¹

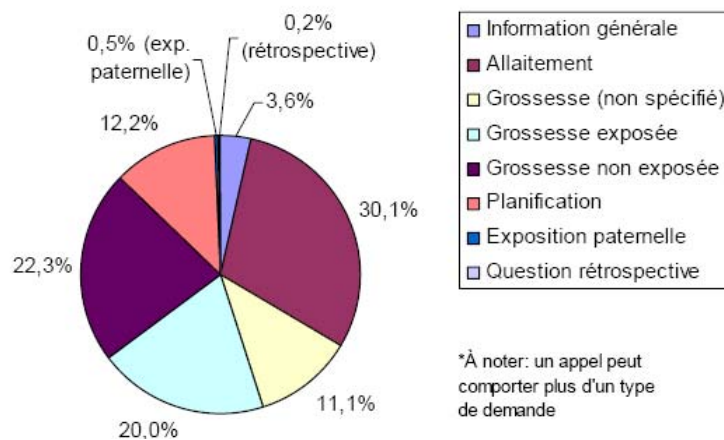
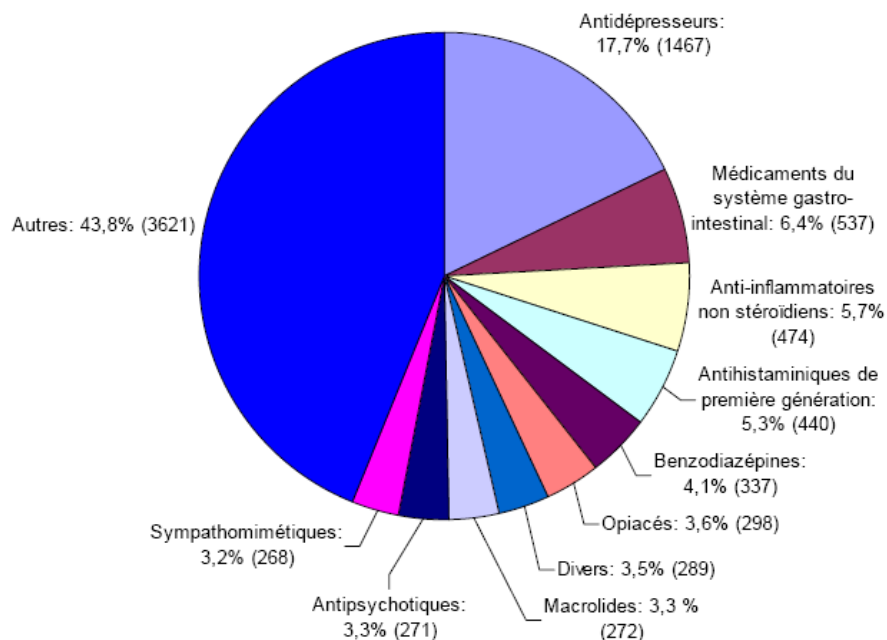


Figure 13: Principales classes de médicaments faisant l'objet d'une demande d'information au Centre IMAGE en 2004-2005⁴¹



**Annexe III : Modèles de régression logistique additionnels
(Données non publiés)**

Tableau 13: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet de l'utilisation des benzodiazépines durant la grossesse

Variables	RC bruts	(IC 95%)	RC ajustés ^a	(IC 95%)
Âge maternel :	1.03*	(1.02, 1.05)	1.03*	(1.01, 1.05)
Nombre de grossesses précédentes :				
0	1.00	-	1.00	-
1	0.53	(0.18, 1.56)	0.47	(0.16, 1.40)
2-3	0.72	(0.25, 2.08)	0.53	(0.17, 1.61)
+ 3	0.84	(0.28, 2.49)	0.47	(0.14, 1.51)
Parité :				
0	1.00	-	1.00	-
1	1.13	(0.85, 1.51)	1.09	(0.76, 1.57)
2	1.53	(1.08, 2.17)	1.38	(0.91, 2.11)
+2	1.62	(1.03, 2.52)	1.46	(0.79, 2.71)
Trimestre de grossesse au moment de l'appel :				
Premier	1.00	-	1.00	-
Deuxième	0.93	(0.71, 1.22)	0.95	(0.71, 1.26)
Troisième	0.91	(0.66, 1.27)	0.99	(0.70, 1.41)
Habitudes de vie ; consommation de :				
Tabac	2.33 [§]	(1.91, 2.86)	1.40	(0.97, 2.01)
Alcool	2.65 [§]	(2.14, 3.29)	1.54	(0.98, 2.41)
Drogues	2.61 [§]	(2.08, 3.28)	1.44	(0.94, 2.19)

Légende: a Ajustés pour les co-variables de la table

- Comparateur

* p < 0.05, § p < 0.0001

Tableau 14: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet des anti-inflammatoires durant la grossesse

Variables	RC bruts	(IC 95%)	RC ajustés ^a	(IC 95%)
Âge maternel :	1.00	(0.98, 1.02)	1.00	(0.98, 1.02)
Nombre de grossesses précédentes :				
0	1.00	-	1.00	-
1	0.73	(0.22, 2.45)	0.74	(0.22, 2.49)
2-3	0.86	(0.26, 2.89)	0.90	(0.26, 3.12)
+ 3	0.95	(0.28, 3.24)	1.38	(0.38, 4.99)
Parité :				
0	1.00	-	1.00	-
1	1.11	(0.82, 1.49)	0.95	(0.66, 1.38)
2	1.23	(0.84, 1.79)	0.99	(0.63, 1.53)
+2	0.63	(0.34, 1.18)	0.39*	(0.19, 0.81)
Trimestre de grossesse au moment de l'appel :				
Premier	1.00	-	1.00	-
Deuxième	1.11	(0.85, 1.44)	1.12	(0.85, 1.48)
Troisième	0.73	(0.50, 1.05)	0.78	(0.53, 1.15)
Habitudes de vie ; consommation de :				
Tabac	0.86	(0.66, 1.12)	0.85	(0.56, 1.29)
Alcool	0.91	(0.68, 1.22)	1.35	(0.79, 2.28)
Drogues	0.80	(0.57, 1.11)	0.68	(0.41, 1.16)

Tableau 15: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet des agents gastro-intestinaux durant la grossesse

Variables	RC bruts	(IC 95%)	RC ajustés ^a	(IC 95%)
Âge maternel :	1.02*	(1.00, 1.04)	1.02*	(1.00, 1.04)
Nombre de grossesses précédentes :				
0	1.00	-	1.00	-
1	1.12	(0.26, 4.75)	1.02	(0.24, 4.40)
2-3	1.03	(0.24, 4.39)	0.90	(0.20, 3.97)
+ 3	1.15	(0.26, 5.04)	0.80	(0.17, 3.75)
Parité :				
0	1.00	-	1.00	-
1	0.95	(0.69, 1.32)	0.99	(0.65, 1.49)
2	1.02	(0.67, 1.56)	1.06	(0.64, 1.76)
+2	1.50	(0.91, 2.47)	1.73	(0.86, 3.48)
Trimestre de grossesse au moment de l'appel				
Premier	1.00	-	1.00	-
Deuxième	1.14	(0.86, 1.51)	1.20	(0.89, 1.61)
Troisième	0.97	(0.68, 1.39)	1.09	(0.74, 1.57)
Habitudes de vie ; consommation de :				
Tabac	1.02	(0.78, 1.34)	1.02	(0.66, 1.59)
Alcool	0.97	(0.71, 1.32)	1.09	(0.61, 1.94)
Drogues	0.91	(0.65, 1.28)	0.82	(0.47, 1.45)

Tableau 16: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet des anti-inflammatoires durant l'allaitement

Variables	RC bruts	(IC 95%)	RC ajustés ^a	(IC 95%)
Âge maternel	1.02	(0.99, 1.03)	1.02	(1.00, 1.03)
Nombre de grossesses précédentes :				
1	1.00	-	1.00	-
2-3	0.81	(0.65, 1.00)	0.86	(0.56, 1.32)
+ 3	1.16	(0.77, 1.74)	1.16	(0.63, 2.14)
Parité :				
1	1.00	-	1.00	-
2	0.76	(0.59, 0.97)	0.84	(0.53, 1.32)
+2	0.99	(0.73, 1.35)	0.91	(0.54, 1.54)
Habitudes de vie ; consommation de :				
Tabac	0.91	(0.65, 1.27)	0.96	(0.54, 1.71)
Alcool	0.84	(0.57, 1.26)	0.53	(0.22, 1.26)
Drogues	0.85	(0.56, 1.29)	1.08	(0.47, 2.48)

Tableau 17: Déterminants d'un appel à IMAGE au sujet des agents anti-histaminiques durant l'allaitement

Variables	RC bruts	(IC 95%)	RC ajustés ^a	(IC 95%)
Âge maternel :	0.98	(0.96, 1.00)	0.98	(0.96, 1.00)
Nombre de grossesses précédentes :				
1	1.00	-	1.00	-
2-3	0.92	(0.69, 1.22)	0.92	(0.52, 1.65)
+ 3	0.67	(0.34, 1.29)	0.61	(0.23, 1.64)
Parité :				
1	1.00	-	1.00	-
2	0.88	(0.65, 1.20)	0.91	(0.49, 1.67)
+2	0.79	(0.52, 1.21)	0.96	(0.47, 1.96)
Habitudes de vie ; consommation de :				
Tabac	0.70	(0.42, 1.19)	0.44	(0.18, 1.13)
Alcool	1.01	(0.60, 1.69)	2.35	(0.90, 6.18)
Drogues	0.84	(0.47, 1.51)	0.67	(0.23, 1.97)