

Santé mentale et grossesse : Un examen des questions relatives à l'usage des médicaments d'ordonnance

Résumé des conclusions d'un projet en trois volets mené par l'Action pour la protection de la santé des femmes (au Réseau pancanadien sur la santé des femmes et le milieu), 2010

Préparé par : Focus Consultants, Anne Rochon Ford, Lejla Halilovich, Azar Mehrabadi et Barbara Mintzes

Introduction

L'usage des médicaments pendant la grossesse a marqué les annales de la réglementation dans le monde, y compris au Canada. Les deux exemples les plus connus sont la thalidomide et le DES (diéthylstilbestrol). La thalidomide fut approuvée au Canada en 1959 pour soulager les nausées et retirée du marché en 1962 après qu'on ait découvert qu'elle causait de graves malformations chez les fœtus exposés, dont une réduction des membres. Le DES (diéthylstilbestrol) a été prescrit pendant près de trois décennies pour prévenir les fausses couches, jusqu'à ce qu'on interdise son usage pendant la grossesse, après s'être rendu compte qu'il pouvait causer le cancer chez les femmes qui en avaient pris avant de tomber enceinte. Le problème de la thalidomide a conduit à l'instauration du système de réglementation des médicaments tel que nous le connaissons aujourd'hui. Désormais, avant de pouvoir commercialiser un médicament, il faut systématiquement en vérifier l'efficacité et l'innocuité. Quant à l'expérience du DES, elle a fait ressortir la nécessité de surveiller sur une longue durée la sûreté des médicaments à cause de leurs effets imprévisibles à long terme. Ainsi, on s'est rendu compte que le DES pouvait causer le cancer plus de 20 ans après l'exposition¹.

La prise d'antidépresseurs est chose courante pendant la grossesse. De 1998 à 2001, la consommation des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) a doublé en Colombie-Britannique (Canada) : elle est passée de 2,3 % à 5 % chez les femmes enceintes². Or cette utilisation constitue un usage non indiqué sur l'étiquette. Les bienfaits et les effets nocifs des ISRS, ainsi que la pertinence de les prescrire aux femmes enceintes et à la population adulte en général, font d'ailleurs l'objet d'une controverse. En 2004, au Royaume-Uni, le National Institute for Clinical Excellence (NICE) s'est prononcé contre les ISRS comme traitement de première ligne de la dépression légère en raison de leur efficacité limitée (Nice, 2004). D'autres experts du NICE ont même remis en question la portée clinique des améliorations dans les cas de dépression plus grave³. Les données cliniques récentes remettent de plus en plus en question l'efficacité des ISRS dans la majorité des cas de dépression légère à modérée, et même pour la dépression sévère⁴. Kirsch et al.⁵ et Fournier et al.⁶ n'ont relevé des améliorations par rapport à l'effet placebo que dans les cas de dépression majeure très sévère (qu'on distingue de la dépression sévère dans les études cliniques).

La recherche en Colombie-Britannique⁷ et au Québec⁸ montre que le nombre d'ordonnances d'ISRS délivrées aux femmes enceintes a doublé de 1998 à 2001, malgré les avertissements publiés par Santé Canada et les multiples travaux de recherche attestant leurs risques pour le fœtus. Parmi les effets nocifs relevés, soulignons : les avortements spontanés^{9 10}, les malformations cardiaques¹¹, l'augmentation des malformations cardiaques¹², l'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HAPP)¹³, les malformations fœtales¹⁴ et les retards de développement moteur à six mois¹⁵. En outre,

plusieurs études font état de symptômes d'adaptation néonatale médiocre : irritabilité, pleurs persistants, tremblement, agitation, problèmes d'allaitement et perturbation du sommeil¹⁶. Voilà donc la toile de fond sur laquelle s'inscrit l'analyse que nous proposons ici sur le recours aux médicaments psychotropes pendant la grossesse et le traitement de la dépression chez les femmes enceintes en particulier.

Le présent rapport est le fruit d'un travail en trois volets entrepris par l'Action pour la protection de la santé des femmes (APSF), qui comprend :

1. Un examen des sources d'information courante (médias grand public) s'adressant aux femmes enceintes sur le traitement des problèmes de santé mentale;
2. Un examen systématique de la documentation médicale attestant les effets bénéfiques des ISRS pendant la grossesse;
3. Un examen des sources consultées par les médecins sur l'usage des ISRS pendant la grossesse.

1^{er} volet : Sources d'information sur la grossesse s'adressant aux femmes enceintes¹⁷

En 2008-2009, l'Action pour la protection de la santé des femmes a entrepris un examen des principaux messages destinés aux femmes enceintes dans les médias grand public du Canada sur le sujet de la dépression et des choix en matière de traitement. Nous avons analysé le contenu de 31 magazines et de dix sites Web en langue anglaise et française sélectionnés en fonction de leur taux de circulation et de leur pertinence. En particulier, nous avons scruté l'information qu'ils renferment sur la dépression et son traitement pendant la grossesse en cherchant à relever toute lacune ou tout manque de cohérence par rapport aux connaissances médicales actuelles.

Notre examen révèle une absence notable d'information substantielle sur la dépression et d'autres problèmes de santé mentale pendant la grossesse, ainsi que sur les options en matière de traitement. Les traitements médicamenteux figurent parmi les recommandations les plus courantes; l'information concernant d'autres types de thérapie est moins abondante et demeure plus lacunaire. De plus, nous avons relevé un manque d'information sur les risques associés aux psychotropes pendant la grossesse; en règle générale, les quelques renseignements fournis sont fragmentaires. Par ailleurs, on constate une absence notable de référence aux avis pertinents publiés par Santé Canada sur le risque de malformation cardiaque associé à l'exposition à la paroxétine pendant la grossesse; le même constat s'applique au risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né¹⁸. Rappelons que les médias grand public constituent une source importante d'information pour les femmes enceintes. De telles omissions constituent donc une lacune importante.

Nos conclusions font ressortir la nécessité d'une plus grande transparence en ce qui concerne l'information communiquée au grand public sur la dépression et les problèmes de santé mentale en général. En particulier, nous insistons sur le besoin pour les femmes enceintes de disposer de renseignements fiables permettant de distinguer clairement entre des phénomènes normaux comme les changements hormonaux, les sautes d'humeur et les réactions aux événements de la vie, et la dépression clinique. Ceci est particulièrement important au vu des préoccupations que suscite la tendance actuelle à élargir la définition de la dépression. Par ailleurs, nous avons constaté que l'information sur la santé mentale, les choix de traitement et les risques qu'ils comportent varie

énormément selon les sources. Ce manque d'uniformité et de transparence peut engendrer une grande confusion pour qui cherche à se renseigner sur la dépression pendant la grossesse.

2^e volet : Examen systématique : existe-t-il des preuves des bienfaits des ISRS pendant la grossesse?

Parallèlement à notre analyse des reportages et des sites Web s'adressant aux femmes enceintes, une équipe de recherche affiliée à la Therapeutics Initiative de l'Université de Colombie-Britannique a entrepris un examen systématique de la documentation sur l'usage des ISRS pendant la grossesse.

On dit souvent aux femmes enceintes et au personnel soignant qu'il faut soupeser les risques associés à la prise d'antidépresseurs pendant la grossesse et ceux que présente une dépression non traitée. Ce conseil laisse croire que les antidépresseurs seraient un moyen de prévention efficace. Afin de déterminer si les ISRS sont réellement bénéfiques pendant cette période, par rapport à l'absence de traitement ou à une thérapie non pharmacologique, nous avons procédé à un examen systématique des études à ce sujet. Notre équipe de recherche s'est posé la question suivante : existe-t-il des preuves qui démontrent hors de tout doute que le recours aux ISRS pour le traitement de la dépression pendant la grossesse améliore la santé et la qualité de vie de la mère ou celle du nourrisson, si on le compare à un effet placebo, à une thérapie non médicamenteuse ou à une absence totale de traitement?

Pour répondre à cette question, nous avons mené dans un premier temps une recension exhaustive de la documentation médicale dans des bases de données informatiques connues (Medline, Embase et Web of Science; base de données Cochrane sur les examens systématiques; Central, CINAHL et PsychInfo). Dans un deuxième temps, nous avons interrogé des spécialistes du domaine. Enfin, nous avons examiné les résultats et les données des essais cliniques menés sur un groupe témoin de femmes souffrant de dépression et un groupe de femmes qui avaient pris des ISRS pendant la même durée.

Notre examen systématique n'a révélé aucun avantage notable pour la mère ou l'enfant associée à l'usage des ISRS pendant la grossesse pour le traitement de la dépression, comparativement à un effet placebo, à une thérapie non médicamenteuse ou à l'absence de traitement.

À ce jour, aucun essai randomisé contrôlé n'a été réalisé dans le but de comparer la prise d'ISRS pendant la grossesse à un traitement non pharmacologique, à l'absence de traitement ou à d'autres antidépresseurs. Huit études d'observation ont comparé la prise d'antidépresseurs à l'absence de traitement chez les femmes souffrant de dépression. Trois sont des analyses de données administratives fondées sur la population, dont deux se sont déroulées en Colombie-Britannique¹⁹. Nous avons dénombré également cinq études fondées sur des échantillons de commodité de taille réduite, réalisées principalement en clinique, et dont la qualité méthodologique laisse à désirer²⁰. Parmi toutes ces études, aucune n'apporte de preuves attestant que la prise d'ISRS pendant la grossesse améliore la santé infantile ou maternelle. Aucune ne démontre non plus que les ISRS aident à prévenir la dépression postpartum, ou les accouchements prématurés, un phénomène constaté plus souvent chez les femmes souffrant de dépression que chez les autres. Par ailleurs, rien n'indique qu'une dépression non traitée pendant la grossesse cause davantage de tort que l'exposition aux ISRS. En fait, les nourrissons des mères qui avaient pris des antidépresseurs étaient en moins bonne santé que ceux des mères dont la dépression n'avait pas été traitée; le taux de détresse respiratoire à la naissance était supérieur et les accouchements prématurés plus nombreux.

Toutes les études recensées comparent les ISRS à l'absence de traitement. On n'en compte aucune qui compare un traitement aux antidépresseurs à une solution non médicamenteuse comme la psychothérapie et la thérapie cognitivo-comportementale. Les responsables de notre examen systématique ont relevé qu'une grande partie de la documentation sur le traitement de la dépression pendant la grossesse échafaudait une fausse dichotomie entre l'exposition aux antidépresseurs et la dépression non traitée. On y accorde dans celle-ci beaucoup moins d'importance à l'existence d'une troisième avenue, celle des traitements non médicamenteux qui, pourtant, ne causent aucun tort connu à la mère ou à l'enfant.

3^e volet : Sources d'information consultées par les médecins sur l'usage des ISRS pendant la grossesse

Le volet suivant de notre étude (entreprise pendant l'année financière 2009-2010) comporte trois parties : un bref examen des sources d'information consultées par les médecins; une enquête auprès des médecins; et une analyse citationnelle de la documentation sur l'usage des ISRS pendant la grossesse.

1. EXAMEN DES SOURCES D'INFORMATION DES MÉDECINS

En plus de la documentation scientifique sur les ISRS, nous avons examiné l'information sur la réglementation (les avis sur la sécurité et les produits approuvés) ainsi que les guides de prescription, car il s'agit de ressources importantes qui éclairent les décisions des médecins. Nous nous sommes intéressées au contenu des messages et des sources d'information disponibles au Canada et aux États-Unis.

Les sources que nous avons examinées couvrent la période de 2004 à aujourd'hui. Elles comprennent : les monographies de produits accompagnant les ISRS; les mises à jour sur la réglementation (incluant les mises en garde) publiées par Santé Canada et la U.S. Food and Drug Administration; les sources d'information en ligne fréquemment consultées (UpToDate.com, Motherisk); les sites Web des fabricants d'ISRS; les directives cliniques affichées dans les sites Web des associations de psychiatres, d'obstétriciens et de gynécologues. Notre but était de déterminer ce qu'un médecin traitant pouvait trouver comme information en effectuant une recherche rapide sur le sujet.

Avis de Santé Canada : Santé Canada a publié trois avis distincts (2004, 2005 et 2006) sur les risques de l'exposition des femmes enceintes aux ISRS et à la venlafaxine pour la santé du fœtus.

- 9 août 2004 : Santé Canada avise le public de la possibilité que la prise d'ISRS ou de venlafaxine pendant le troisième trimestre de la grossesse induise le syndrome du sevrage néonatal. L'avis concerne les produits suivants : citalopram; fluoxétine; fluvoxamine; paroxétine; sertraline et ventafaxine (IRSN). Après sa publication, Santé Canada demande à tous les fabricants d'ISRS et de venlafaxine de réviser leurs monographies de produits pour y incorporer cette nouvelle information avérée concernant le syndrome du sevrage néonatal²¹.
- 6 octobre 2005 : Santé Canada publie un avis prévenant que la prise de paroxétine (plus précisément, du médicament innovateur Paxil) pendant le premier trimestre de la grossesse pouvait augmenter le risque de malformation cardiaque. Le ministère a veillé explicitement à ce que la monographie de produits du Paxil reflète cette nouvelle information sur son innocuité²².

- 10 mars 2006 : Santé Canada publie un avis informant le public que les ISRS (citalopram; escitalopram; fluoxétine; fluvoxamine; paroxétine; sertraline) et la venlafaxine ont été associés à une grave maladie du poumon potentiellement mortelle chez le nouveau-né, l'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HAPP)²³.

Monographies de produits : Tout médicament approuvé par Santé Canada en vue de sa commercialisation s'accompagne d'une « monographie de produit » autorisée résumant les données scientifiques sur ses caractéristiques et ses effets, ainsi que les conditions déterminant son usage. La monographie de produit est préparée par le fabricant; elle fait partie de la demande déposée initialement au comité d'examen de l'organisme de réglementation. Santé Canada examine les données qu'elle renferme et impose souvent des modifications au texte avant de l'approuver. Ces renseignements comprennent la composition chimique et médicinale; les résultats des essais cliniques; les indications, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les conditions d'utilisation, les interactions médicamenteuses et la posologie²⁴. C'est ce qu'on appelle « l'étiquette » approuvée d'un médicament.

En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, Santé Canada peut exiger d'un fabricant qu'il modifie la monographie d'un médicament déjà approuvé lorsque surgissent de nouvelles données sur son innocuité ou son efficacité. Le règlement C.09.006(f) contraint en effet le promoteur à apporter des modifications qui reflèteront le plus fidèlement possible toute nouvelle information sur la sécurité du produit. Dans pareille situation, le promoteur doit d'ailleurs apporter les correctifs nécessaires de son propre chef et en communiquer la raison à Santé Canada²⁵.

Nous avons examiné les monographies accompagnant tous les ISRS approuvés au Canada (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine; paroxétine et sertraline) ainsi que la venlafaxine (un IRSN), afin de vérifier les textes sur l'usage du médicament pendant la grossesse. Tous les produits cités ont fait l'objet d'un avis de Santé Canada à cet égard. Précisons que la prise d'aucun de ces médicaments n'est approuvée pendant la grossesse, ni au Canada, ni dans aucun autre pays. Toutes les monographies que nous avons étudiées comprennent une mise en garde sur l'usage du produit pendant la grossesse; elle consiste en un énoncé précisant que l'innocuité du médicament n'a pas été établie en ce qui concerne les femmes enceintes²⁶. La monographie de la paroxétine renferme des mises en garde supplémentaires.

En août 2004, Santé Canada a émis un avis concernant la possibilité que la prise d'ISRS ou de venlafaxine pendant le troisième trimestre de la grossesse induise le syndrome de sevrage néonatal. Il a demandé à tous les fabricants d'ISRS et de venlafaxine de réviser leurs monographies de produits afin d'incorporer cette nouvelle information avérée sur l'innocuité.

Poursuivant notre examen, nous avons décelé certaines irrégularités relativement à la mise en œuvre de cet avis de 2004 dans les différents textes des monographies d'un même médicament. Cette situation s'explique par le fait que la plupart des brevets des ISRS sont échus, ce qui permet aux fabricants de marques génériques de les produire. Par conséquent, on trouve au Canada plusieurs versions du même produit. Voici le fruit de nos observations :

- Sur 22 versions du citalopram, on a relevé un générique dont la monographie ne renferme *aucune mention* de l'avertissement sur le syndrome de sevrage néonatal (ratio-Citalopram).

- La monographie de l'escitalopram, dont la composition chimique est presque identique à celle du citalopram (nom commercial Cipralax, aucune version générique pour l'un ou l'autre) renferme l'avertissement sur le syndrome de sevrage néonatal.
- Sur 16 versions de la fluoxétine, on a relevé un générique dont la monographie ne renferme *aucune mention* de l'avertissement sur le syndrome de sevrage néonatal (RhoXal-fluoxétine).
- Sur 14 versions de la paroxétine, on a relevé un générique dont la monographie ne renferme *aucune mention* de l'avertissement sur le syndrome de sevrage néonatal (Riva-paroxétine).
- Sur 15 versions de la sertraline, le générique Riva-sertraline s'accompagne d'une monographie au texte incomplet sur le syndrome de sevrage néonatal.
- Sur 12 versions de la fluvoxamine, la monographie de trois marques génériques ne fait aucune mention du syndrome de sevrage néonatal (Co-fluvoxamine, phl-fluvoxamine and Riva-fluvoxamine).
- Les monographies de toutes les versions de venlafaxine renferment l'avertissement sur le syndrome de sevrage néonatal.

Le 6 octobre 2005, Santé Canada émettait un avis indiquant que la prise de paroxétine (plus précisément, le produit innovateur Paxil) pendant le premier trimestre de la grossesse pouvait augmenter le risque de malformation cardiaque. Le ministère a veillé explicitement à ce que la monographie de produit du Paxil reflète cette nouvelle information sur son innocuité.

Nous n'avons trouvé dans le site Web de Santé Canada aucune information explicite demandant aux fabricants de génériques d'intégrer ces nouvelles données à leurs monographies de produits. Santé Canada n'avait pourtant pas précisé que la nouvelle information sur les malformations cardiaques constituait un renseignement préliminaire. On aurait pu s'attendre, dès lors, à ce qu'il oblige tous les fabricants de paroxétine à l'ajouter à leur monographie de produit.

Parmi les 14 versions de paroxétine que nous avons recensées, l'avis datant de 2005 concernant les malformations cardiaques est absent des monographies de trois versions génériques du produit. Il s'agit des marques Mylan-paroxétine, Paroxétine (par Pro Doc Limitée) et Riva-paroxétine.

En mars 2006, Santé Canada publiait un troisième avis concernant les ISRS, pour informer le public d'une association entre les ISRS (citalopram; escitalopram; fluoxétine; fluvoxamine; paroxétine; sertraline), la venlafaxine et une grave maladie du poumon chez le nouveau-né, potentiellement mortelle, appelée hypertension artérielle pulmonaire persistante (HAPP). Même si Santé Canada considère qu'il s'agit d'un renseignement préliminaire sur le risque, un certain nombre de fabricants ont modifié de leur plein gré leurs monographies pour intégrer cette nouvelle information.

Nous avons constaté qu'aucune des sociétés qui fabriquent le citalopram, la fluoxétine ou la venlafaxine n'avait mis ses monographies à jour pour refléter les nouvelles données sur la sécurité.

En ce qui concerne les autres ISRS, la monographie de l'escitalopram (nom commercial Cipralax) mentionnait l'avis de Santé Canada sur l'HAPP. Le même constat s'applique à dix marques de paroxétine, trois marques de sertraline et deux marques de fluvoxamine.

Le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS) et sa version électronique (e-CPS) constituent le principal guide à l'usage des prescripteurs au Canada. Le CPS renferme des fiches de renseignements fondées sur les monographies de produits approuvées. Nous y avons repéré des

irrégularités semblables à celles que nous avons relevées plus haut en ce qui concerne le syndrome du sevrage néonatal, les malformations cardiaques et l'HAPP. Destinés aux médecins et aux pharmaciens, le CPS et son pendant électronique sont publiés et mis à jour annuellement par l'Association des pharmaciens du Canada. Ils sont plus susceptibles d'être consultés régulièrement par les médecins que les monographies de produits, vu leur grande accessibilité.

Site Web de l'Agence de santé publique du Canada (ASPC) : L'information sur la dépression pendant la grossesse fournie dans ce site ne reflète pas les avis de Santé Canada concernant le syndrome du sevrage néonatal, les malformations cardiaques et l'HAPP. De plus, on y affirme que l'usage de nouveaux antidépresseurs pendant la grossesse est sécuritaire, sans préciser desquels il s'agit. Enfin, on omet de préciser que l'usage des ISRS et de la venlafaxine pendant cette période est une utilisation non approuvée et non indiquée sur l'étiquette. L'ASPC a lancé récemment, avec l'aide d'une subvention fédérale de 298 000 \$, un projet national voué au dépistage de la dépression maternelle et à la mise au point d'outils de recherche; intitulé *Le « baby blues »*, il sera réalisé au Mosaic Counseling and Family Services à Kitchener. Le projet analysera entre autres un certain nombre de circonstances sociales susceptibles de contribuer à la dépression chez les femmes enceintes, dont la violence familiale, la grossesse chez les adolescentes, l'isolement social et la pauvreté.

Motherisk : Motherisk est le principal centre d'information sur la tératologie au Canada. On le consulte fréquemment pour obtenir des renseignements sur l'usage des médicaments pendant la grossesse. Les conseils de sécurité les plus récents sur l'usage des antidépresseurs que renferme son site Web remontent à 2005. On y rapporte notamment l'avis de Santé Canada daté du 9 août 2004 sur le syndrome du sevrage néonatal. On insiste sur le fait que le problème le plus grave pouvant résulter d'une dépression non traitée pendant la grossesse est la dépression post-partum, sans toutefois fournir d'éléments de preuve confirmant que les ISRS peuvent effectivement la prévenir. Aucune précision n'est donnée non plus sur les avantages que pourrait présenter l'usage des antidépresseurs pendant la grossesse pour le fœtus.

On ne trouve dans le portail Motherisk aucune référence aux deux autres avis de Santé Canada (2005 et 2006) concernant les malformations cardiaques et l'HAPP. Aucune information non plus sur le fait que l'usage des ISRS et de la venlafaxine pendant la grossesse constitue une utilisation non indiquée sur l'étiquette. Enfin, aucune allusion n'est faite aux thérapies d'une autre nature comme la psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale ou thérapie interpersonnelle) comme choix s'offrant aux femmes souffrant de dépression légère à modérée.

Portail UpToDate : Établi aux États-Unis, le portail UpToDate est un service d'information en ligne pour professionnels et professionnelles de la santé, accessible par abonnement (individuel ou institutionnel). Le site n'accepte aucune commandite commerciale. Il est fréquenté abondamment par le personnel médical canadien. On estime qu'environ 80 % des établissements d'enseignement et 50 % des établissements de santé au Canada (comme les hôpitaux) y sont abonnés. Quelque 40 000 médecins canadiens le seraient également²⁷. Ce chiffre représente près des deux cinquièmes de tous les médecins exerçant la profession au Canada, leur nombre ayant été estimé à 65 440 en 2008²⁸.

Si l'on consulte l'information fournie dans le site sur la fluoxétine, on constate que les auteurs ont tenu compte des avis de la FDA et de Santé Canada concernant l'usage des ISRS pendant la grossesse (section « Pregnancy Implication »). On y mentionne les effets indésirables du médicament (syndrome du sevrage néonatal et HAPP), tout en prévenant que les risques d'une exposition intra-utérine à la fluoxétine ne sont pas connus pour ce qui est du développement ultérieur de l'enfant.

Une recherche dans le site UpToDate sur la grossesse et la dépression donne accès à plusieurs directives dont une intitulée « Management of depression in pregnant women » [La prise en charge de la dépression chez les femmes enceintes], rédigée par les auteurs Misri *et al.* On y recommande notamment qu'une femme enceinte qui souffre de dépression légère à modérée envisage la possibilité d'une psychothérapie comme traitement de première ligne en raison de son efficacité avérée à induire un état non symptomatique.

Lignes directrices de l'Association des psychiatres du Canada (APC) concernant la dépression pendant la grossesse : Datant de 2001, les *Lignes directrices cliniques pour le traitement des troubles dépressifs* est la seule publication de l'APC sur le sujet auquel le public peut avoir accès sur son site. Intitulé « Populations particulières », le chapitre VI traite des conséquences et du traitement de la dépression chez les femmes enceintes. Aucune mise à jour n'a été effectuée depuis 2001; le guide ne fait donc aucune mention des renseignements sur le syndrome du sevrage néonatal, les malformations cardiaques et l'HAAP publiés par Santé Canada dans ses avis de 2004, 2005 et 2006²⁹. Il ne précise pas non plus que l'usage des ISRS pendant la grossesse constitue une utilisation non indiquée sur l'étiquette.

Les lignes directrices de l'APC recommandent la fluoxétine comme traitement de première ligne, sans préciser le degré de gravité de la dépression, suivie de la sertraline, la fluvoxamine, la paroxétine et le citalopram. La thérapie interpersonnelle figure dans la liste des traitements de troisième ligne, aux côtés des antidépresseurs imipraminiques et de la thérapie par électrochoc.

Les lignes directrices de l'APC ont été élaborées à l'origine en collaboration avec le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). En 2009, le CANMAT a publié une mise à jour du document³⁰. Les avis émis par Santé Canada n'y sont pas rapportés, mais on précise tout de même que la paroxétine comporte un risque élevé de malformation et que l'usage des antidépresseurs pendant le dernier trimestre peut entraîner des « effets indésirables subtils ». Ses auteurs conseillent la fluoxétine et d'autres ISRS comme traitement de première ligne; le recours à des traitements non médicamenteux n'est pas évoqué. Aucune divulgation de conflit d'intérêts ne figurait dans la version de 2001; dans celle de 2009, les cinq auteurs déclarent entretenir des liens de nature financière avec 40 sociétés pharmaceutiques distinctes, à titre de conférenciers, de membres d'un comité consultatif ou de chercheurs.

Communications aux professionnels de la santé : L'un des mécanismes de surveillance dont Santé Canada dispose consiste à exiger du fabricant qu'il envoie, si une nouvelle information sur la sécurité d'un produit apparaît, une lettre à tous les professionnels et professionnelles de la santé. Cette lettre fait souvent l'objet d'un courrier conjoint, mais il arrive que Santé Canada l'envoie directement. Elle s'intitule *Avis aux professionnels de la santé*³¹. Elle s'adressait autrefois aux médecins uniquement, mais aujourd'hui toutes les professions de la santé la reçoivent, ce qui couvre un large spectre : médecins, dentistes, naturopathes, pharmaciens, infirmières, sages-femmes, hôpitaux, diététistes et autres membres du personnel médical et de soutien participant à la prestation des soins³².

Nous avons cherché à savoir si des *avis aux professionnels de la santé* avaient été envoyés relativement aux trois avertissements émis par Santé Canada sur le syndrome du sevrage néonatal, les malformations cardiaques et l'HAPP. Notre recherche a porté sur six ISRS innovateurs [Celexa (citalopram), Cipralox (escitalopram), Prozac (fluoxétine), Paxil (paroxétine), Zoloft (sertraline) et Luvox (fluvoxamine)] et sur l'Effexor (venlafaxine), à la fois dans le site de Santé Canada et dans ceux des fabricants.

Le 16 décembre 2005, Santé Canada et GlaxoSmithKline ont envoyé aux professionnels de la santé un avis conjoint concernant le risque de malformation cardiaque associée au Paxil³³. La lettre est affichée dans le site de Santé Canada et dans celui du fabricant. Nous n'avons pas trouvé d'autres lettres du même genre concernant les deux autres avis émis par Santé Canada sur le syndrome du sevrage néonatal et l'HAPP.

2. ENTREVUE AUPRÈS DES PRINCIPAUX GUIDES D'OPINION

À la lumière des résultats de notre examen systématique, des mises en garde du gouvernement fédéral et des conclusions sur l'absence de bienfaits attribuables aux ISRS pour la mère et l'enfant, il y a lieu de s'interroger sur les raisons pour lesquelles on continue de les prescrire, et de plus en plus souvent. Nous avons décidé de consulter les médecins de première ligne pour tenter de jeter un éclairage sur cette contradiction.

Nous avons établi une première liste de 42 spécialistes ou guides d'opinion comme participants éventuels à notre enquête. Six personnes ont été disqualifiées d'office après avoir affirmé qu'elles ne possédaient aucune connaissance spécialisée sur le sujet. Sur les 36 répondants et répondantes figurant dans notre liste définitive, 15 ont répondu au sondage, soit un taux de retour de 42 %. Nous avons décidé de mener une enquête téléphonique fondée sur un questionnaire structuré, dans l'optique de réduire les erreurs, d'aspirer à un certain degré de cohérence parmi les réponses et d'avoir la possibilité de poser des questions ouvertes. Les personnes interrogées proviennent de six provinces, de l'Ontario pour la plupart. L'échantillon compte des universitaires et des scientifiques, des directeurs et directrices d'établissements médicaux et de recherche et des médecins spécialisés, affiliés à des universités et des écoles de médecine, des hôpitaux, des associations professionnelles et des établissements spécialisés. Presque la moitié des répondants et répondantes (7/15) ont rapporté entretenir de multiples affiliations. Plus de 50 % ont participé à l'élaboration de lignes directrices ou de protocoles relatifs au traitement de la dépression pendant la grossesse. Près de 70 % ont prodigué des soins directs à des femmes enceintes souffrant de dépression; 80 % ont assisté à des activités de formation médicale continue sur les choix en matière de traitement. Enfin, près de 70 % participent couramment à des activités multiples.

Un consensus se dégage de la majorité des réponses obtenues concernant le traitement de la dépression pendant la grossesse. Il en ressort que l'usage des ISRS constitue un traitement privilégié ou bénéfique pour des niveaux de dépression particuliers.

Près des trois quarts des personnes interrogées prônent des approches non pharmacologiques pour traiter des dépressions mineures; toutefois, il n'y a pas de consensus autour du degré d'intensité de la dépression. Certains estiment qu'elles doivent être réservées aux dépressions mineures exclusivement, alors que d'autres pensent qu'elles conviennent pour les cas de dépression légère à modérée.

La plupart des répondants et répondantes ont indiqué que les lignes directrices en matière de traitement ont évolué au cours de la dernière décennie. Les deux changements les plus souvent évoqués sont relativement contradictoires : (1) prescrire des ISRS pendant la grossesse est une pratique plus

acceptable qu'autrefois et avec laquelle on se sent plus à l'aise; (2) la prudence est davantage de mise en raison des risques éventuels pour le fœtus.

Selon les répondants et répondantes, les deux principaux objectifs du traitement de la dépression pendant la grossesse sont la prévention du suicide chez la mère et la prévention des effets néfastes que pourrait entraîner pour le fœtus une dépression non traitée chez cette dernière.

Toujours selon les personnes interrogées, Motherisk est la source d'information la plus souvent consultée par les médecins au moment de déterminer un traitement contre la dépression pendant la grossesse. On semble recourir moins fréquemment à d'autres ressources comme le CPS et d'autres ouvrages de référence, les sites Web, les organismes de sensibilisation à la maladie et la Therapeutics Initiative. Seulement 40 % ont indiqué que les médecins prenaient connaissance sur une base régulière de la recherche publiée dans les grandes revues médicales ou des examens systématiques préparés par la Bibliothèque Cochrane.

Il se dégage également des entrevues un large consensus sur le fait que les sources d'information actuelles sont inadéquates ou ne répondent que minimalement aux besoins en ce qui concerne la plupart des questions relatives au traitement de la dépression pendant la grossesse ou à l'usage des ISRS. Deux domaines comporteraient de graves lacunes, soit l'information sur les méthodes sûres de sevrage des ISRS et les services communautaires s'adressant aux femmes enceintes souffrant de dépression.

Près des trois quarts des personnes interrogées ont indiqué qu'il serait utile pour les médecins de disposer d'information et de ressources supplémentaires au moment de prendre des décisions en matière de traitement. Parmi leurs suggestions figurent la publication des lignes directrices et une augmentation des ressources spécialisées offertes aux femmes.

Tous les répondants et répondantes ont rapporté que l'inquiétude la plus fréquente exprimée par les patientes à l'égard des ISRS concernait l'innocuité du médicament pour le bébé. D'autres préoccupations sont également formulées par celles-ci (par ex., l'efficacité du traitement, ses effets sur le travail et l'accouchement).

Près de 90 % des personnes interrogées ont indiqué qu'elles aiguillaient leurs patientes vers d'autres sources d'information en matière de traitement contre la dépression. Motherisk est celle qu'elles recommandent dans la majorité des cas.

Limites de l'enquête

Même si la taille de l'échantillon était insuffisante pour représenter l'opinion de l'ensemble des médecins et spécialistes, les personnes interrogées ont répondu aux questions de manière à refléter un point de vue général ainsi que leur propre expérience en la matière.

3. ANALYSE CITATIONNELLE SUR L'USAGE DES ANTIDÉPRESSEURS PENDANT LA GROSSESSE : MESSAGES CONTRADICTOIRES AUX

PRESTATAIRES DE SOINS ET PROPAGATION DE « CONVICTIONS NON FONDÉES » DANS LA DOCUMENTATION MÉDICALE

Même si les preuves s'accumulent concernant les effets néfastes des ISRS sur les nouveau-nés et les limites de leurs bienfaits dans la majorité des cas de dépression, la prescription de ce type de médicament demeure répandue. Le volet suivant de notre étude repose sur la volonté d'analyser les messages contradictoires parfois communiqués aux médecins et aux prestataires de soins dans les articles répertoriés dans les bases de données médicales. Notre but était d'analyser comment sont présentés les avantages et les risques par les sources d'information consultées par les prestataires de soins. Pour ce faire, nous avons procédé à un examen systématique des articles de synthèse et des éditoriaux.

Plus précisément, nous avons cherché à repérer les messages contradictoires concernant les meilleures pratiques, ainsi que ceux qui divergent par rapport aux données probantes actuelles. Notre analyse citationnelle brosse un aperçu des messages communiqués aux prestataires de soins sur les risques et avantages des ISRS pendant la grossesse; elle met en lumière leurs contradictions ainsi que les convictions propagées sur le sujet sans pour autant reposer sur les meilleurs éléments de preuve disponibles.

Présupposés concernant l'efficacité des ISRS et propagation de « convictions non fondées »

Greenberg a fait ressortir comment certaines « croyances non fondées » pouvaient devenir des idées reçues en médecine, notamment par la propagation sélective de certains points de vue plutôt que d'autres³⁴. Même si son analyse traite d'une autre maladie, plusieurs de ses constats pourraient s'appliquer au débat sur le « non-traitement » de la dépression et l'usage des antidépresseurs pendant la grossesse. De nombreux auteurs insistent sur les torts que peuvent causer une dépression « non traitée » afin d'expliquer l'utilité des antidépresseurs durant cette période ou la poursuite de ce genre de traitement. Il existe en effet des éléments de preuve confirmant, lorsqu'on contrôle les variables confusionnelles liées au statut socioéconomique, un lien entre la dépression chez la mère à certains effets précis sur la santé de l'enfant, par rapport aux mères qui n'en souffrent pas³⁵. Toutefois, quantité de données sur les répercussions présumées de la dépression ne tiennent pas compte des conséquences de la pauvreté et d'une mauvaise santé, deux facteurs susceptibles de conduire à la dépression et de nuire à la santé de l'enfant. Le lien causal expliquant les mauvais résultats de santé pour l'enfant réside davantage du côté de ces deux facteurs que dans un diagnostic de dépression. Par ailleurs, évoquer les effets nuisibles d'une dépression « non traitée » comme motif de prescription suppose que les ISRS sont efficaces pour les prévenir. En réalité, comme nous l'avons souligné plus haut, les études qui font état des pires conséquences de la dépression ne démontrent en rien que la prise d'ISRS prévient celle-ci. En énumérant les effets délétères de la dépression pendant la grossesse³⁶ et en apposant à ceux-ci l'étiquette « non traités », certains articles peuvent transmettre une mauvaise information aux médecins et entretenir la crainte qu'il puisse être néfaste de ne pas intervenir. On ne sait pas avec certitude avec quelle fréquence les effets nuisibles d'une dépression « non traitée » sont cités dans la documentation médicale. Outre les suppositions concernant l'efficacité des ISRS, plusieurs questions restent en suspens concernant l'évocation de solutions de rechange aux médicaments comme traitement de première ligne approprié dans certaines circonstances.

Les critiques formulées par les auteurs concernant la méthodologie employée dans les études ou la « portée limitée » des données cliniques ont une incidence sur la perception des risques et des

avantages. Toute conclusion scientifique peut faire l'objet d'une critique. Dans le cas qui nous occupe, toutefois, les données confirmant les effets néfastes d'une exposition aux ISRS pendant la grossesse apparaissent plus nombreuses et leur méthode d'acquisition plus rigoureuse, que celles qui préviennent des effets nocifs associés au « non-traitement » de la dépression ou à l'interruption des antidépresseurs. Nous avons tenté, dans le cadre de notre analyse, de comparer les études qui font ressortir le plus souvent la portée limitée des données.

Méthode

Le 9 février 2010, nous avons répertorié en associant les mots clés grossesse et ISRS les articles publiés de 2008 à 2010 dans Medline et Embase. Nous avons tenu compte des examens systématiques, des articles de synthèse et des éditoriaux qui portaient sur le thème de la grossesse, des antidépresseurs pour le traitement de la dépression et des ISRS en particulier, et qui évoquaient un ou plusieurs résultats pour la santé. Nous avons exclu les études qui présentaient des données primaires plutôt qu'une synthèse ou un éditorial, notamment les sites de cohortes, les études cas-témoin, les études randomisées et contrôlées, les rapports de cas, les enquêtes transversales, les études sur l'usage des médicaments et les études de pharmacocinétique. Sont également exclus les articles traitant uniquement de pharmacocinétique, d'une expérience sur animal ou dont le thème principal n'était pas les ISRS ou la grossesse. Même chose pour les textes publiés dans la rubrique « lettres », pour la simple raison qu'ils sont souvent courts et difficiles à interpréter sans connaître le débat à l'origine de l'échange épistolaire.

Analyse des citations et des biais

Les articles ont été catégorisés selon les caractéristiques suivantes : 1) avantages présumés des ISRS pendant la grossesse, évalués par l'évocation effective des effets nocifs du « non-traitement de la dépression »; 2) références aux thérapies non médicamenteuses; 3) références aux risques associés à l'usage des ISRS pendant la grossesse ; 4) références aux effets nocifs associés à l'interruption des ISRS et, en particulier, à l'étude de Cohen et al.³⁷ sur le retour de la dépression comme conséquence, afin de déterminer le nombre de fois où elle est citée. Dans les cas où une référence est faite aux avantages présumés, aux thérapies non médicamenteuses, aux risques et à l'interruption, nous avons vérifié si les chercheurs précisent quelles sont les limites de l'étude en question.

Discussion

L'information présentée dans la documentation médicale que nous avons recensée comprend très souvent une discussion des risques associés aux ISRS (malformations générales, malformations cardiaques, symptômes néonataux ou HAAP), mais presque aussi souvent, une évocation des effets nocifs attribuables à l'absence de traitement ou à l'interruption du médicament. Le message est contradictoire pour les prestataires de soins qui tentent de soupeser les risques. Près de la moitié des articles de synthèse et des éditoriaux publiés en 2008-2009 évoquent les risques particuliers associés au « non-traitement » de la dépression, ce qui laisse croire, sans que cette idée soit fondée, qu'un traitement pourrait les prévenir.

Sur 73 articles traitant de l'usage des ISRS pendant la grossesse, un seul critique la méthodologie employée pour évaluer les risques associés au non-traitement de la dépression. Or ce genre d'étude comporte souvent de nombreuses limites de cet ordre. Seulement 11 % évoquent la portée restreinte

des données sur l'efficacité des ISRS, en dépit des nombreux essais confirmant les limites de leur efficacité chez les patientes souffrant de dépression légère, modérée ou grave³⁸. Les énoncés sur les effets délétères associés au « non-traitement » de la dépression reposent donc sur une croyance non fondée qui semble faire autorité en matière de connaissance et d'intervention dans le domaine médical et sert à justifier l'usage des ISRS pendant la grossesse.

D'après ce que nous avons constaté dans la documentation, les commentaires sur la portée limitée des données de recherche concernent davantage les risques associés aux ISRS que leur efficacité ou le risque de rechute après interruption du traitement.

Toutes les études comportent des limites au plan méthodologique. Nous avons constaté qu'une étude sur l'interruption des ISRS pendant la grossesse³⁹ est abondamment citée dans d'autres sources sans pour autant que sa méthodologie ou ses conclusions soient critiquées. Cela peut donner la fausse impression qu'il existe un consensus sur le risque de rechute après l'interruption du traitement. Le fait de présenter de manière biaisée la portée limitée des études sur les risques et les effets bénéfiques des ISRS pendant la grossesse risque d'influencer le jugement des médecins en faveur de ces médicaments. En particulier, près de la moitié des études qui font état des effets nocifs associés au non-traitement de la dépression évoquent le risque de suicide. Cette précision peut amener les médecins à croire que les ISRS ont un effet avéré sur la prévention du suicide chez les patientes enceintes, alors qu'il n'y a aucun élément de preuve à cet égard; au contraire, certaines données indiquent même que leur usage accroît les idées et les tendances suicidaires⁴⁰. Dans l'ensemble, on peut dire que les médecins et leurs patientes seraient mieux servis si on mettait à leur disposition une information plus équilibrée sur le sujet.

Limites de l'étude et avenues de recherche

Notre étude couvre une période limitée (2008-2009); il nous était donc impossible d'analyser comment la documentation a évolué avec le temps, notamment depuis l'introduction des ISRS il y a vingt ans. Pour effectuer une analyse de ce genre, il faudrait resserrer les critères de sélection et rallonger la période à l'étude. Une autre limite de nos travaux concerne la lecture et le codage des énoncés repérés dans la documentation, de longueurs et de formats variés. Ceux-ci renferment des conseils pouvant parfois donner lieu à plusieurs interprétations. Nous avons tenté de surmonter ces problèmes en limitant les références à des termes précis (par ex., l'expression « non-traitement de la dépression » et les conséquences qui s'y rapportent).

Conclusion

Les femmes enceintes devraient pouvoir compter sur des renseignements exhaustifs, exacts et objectifs sur les choix à leur disposition en matière de traitement de la dépression. Le degré de sévérité du problème et ses implications doivent en faire partie, tout comme la possibilité d'attendre pour observer son évolution, du moins dans certains cas. On doit également renseigner les principales intéressées sur le type de données scientifiques sur lesquelles reposent les recommandations en matière de traitement, en particulier en ce qui concerne l'utilité des antidépresseurs pendant la grossesse. À la lumière des données actuelles sur les risques pour le fœtus et le manque de données scientifiques sur les avantages, les nombreux conseils favorables à l'usage des ISRS pendant la grossesse que nous avons relevés dans la documentation médicale et le discours des autorités au Canada nous apparaissent non fondés.

De plus, nous avons constaté que l'information mise à la disposition du grand public et des professionnels et professionnelles de la santé était contradictoire et ne transmettait pas correctement les mises en garde sur l'innocuité publiées dans les avis de Santé Canada.

Notre analyse nous amène à conclure que l'information transmise aux femmes sur la dépression pendant la grossesse est contradictoire et difficile à comprendre et qu'elle omet parfois toute référence aux avertissements importants émis par les autorités fédérales de la santé. Notre examen systématique de la documentation médicale indique que les ISRS n'apportent aucun bienfait significatif à la mère ou à l'enfant lorsqu'on les compare à un effet placebo, à une thérapie non médicamenteuse ou à l'absence de traitement. Ce manque de données probantes soulève un certain nombre de questions sur les messages adressés aux médecins, notamment sur la mesure dans laquelle on les renseigne sur l'incertitude entourant les effets bénéfiques des ISRS et les éléments attestant leurs risques. Notre enquête auprès de médecins occupant des postes d'influence (rédacteurs de lignes directrices, psychiatres spécialisés en santé périnatale, centre d'information sur la tératologie) révèle l'existence d'un consensus autour des bienfaits présumés des ISRS pendant la grossesse. Enfin, notre analyse des articles de synthèse et des éditoriaux fait ressortir que la plupart des auteurs sont plus enclins à critiquer la méthodologie d'une étude qui conclut à l'existence d'un risque associé aux ISRS que celle d'une étude qui confirme ses effets bénéfiques.

Nous avons entrepris la préparation du présent rapport après avoir constaté l'existence de données contradictoires sur la pertinence de prescrire des antidépresseurs ISRS pendant la grossesse. Le principe de prévention s'appliquant à l'usage de n'importe quel médicament pendant cette période doit s'appliquer ici également : à moins de disposer de preuves attestant hors de tout doute que les avantages d'un produit l'emportent sur les risques, mieux vaut s'abstenir de l'utiliser.

1 Pour d'autres détails sur les répercussions de la thalidomide et du DES, voir A.R. Ford et D. Saibil, dir. *The Push to Prescribe: Women and Canadian Drug Policy*, Toronto, Women's Press, 2009.

2 T.F. Oberlander, W. Warburton, et al. « Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 63, n° 8 (2006), p. 898-906.

3 J. Moncrieff et I. Kirsch, « Efficacy of antidepressants in adults », *BMJ*, vol. 331, n° 7509 (2005), p. 155-157.

4 I. Kirsch, B. J. Deacon et al., « Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration », *PLoS Med*, vol. 5, n° 2 (2008), p. e45.

J.C. Fournier, R. J. DeRubeis et al., « Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis », *JAMA*, vol. 303, n° 1 (2010), p. 47-53.

5 I. Kirsch, B. J. Deacon et al., « Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. » *PLoS Med* vol. 5, no 2 (2008), p. e45.

6 J. C. Fournier, R. J. DeRubeis et al., « Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis », *JAMA*, vol. 303, n° 1 (2010), p. 47-53.

7 T.F. Oberlander, W. Warburton, S. Misri et al., « Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data », *Arch Gen Psychiatry* vol. 63, n° 8 (2006), p. 898-906.

8 E. Ramos, D. Oraichi, E. Rey et al. « Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women », *BJOG* 2007, vol. 114, n° 9, p. 1055-1064.

9 M.E. Hemels, A. Einarson, G. Koren et al. « Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis », *Ann Pharmacother*, vol. 39, n° 5 (2005), p. 803-809.

-
- 10 M.E. Hemels, A. Einarson, G. Koren et al. « Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis », *Ann Pharmacother*, vol. 39, n° 5 (2005), p. 803-809.
- 11 K.E. Wurst, C. Poole, S.A. Ephross, A.F. Olshan, « First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: A meta-analysis of epidemiological studies », dans *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2009*; DOI: 10.1002/bdra.20627 [édition en ligne avant impression].
- 12 K.E. Wurst, C. Poole, S.A. Ephross, A.F. Olshan, « First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: A meta-analysis of epidemiological studies », dans *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2009*; DOI: 10.1002/bdra.20627 [édition en ligne avant impression].
- 13 C.D. Chambers, S. Hernandez-Diaz, L.J. Van Marter et al., « Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn », *N Engl J Med* (2006), vol. 354, n° 6, p. 579-587.
- 14 L.H. Pedersen, T.B. Henriksen, M. Vestergaard et al., « Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study », *BMJ* (2009), 339:b3569 doi:10.1136/bmj.b3569.
- 15 L.H. Pedersen, *Pediatrics*, vol. 125(2010), p. e600-e608.
- 16 A.M. Costei, E. Kozler, T. Ho et al. « Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine », *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 156, n° 11 (2002), p. 1129-1132.
- C.D. Chambers, K.A. Johnson, L.M. Dick et al., « Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine », *N Engl J Med*, vol. 335, n° 14 (1996), p. 1010-1015.
- 17 « Pregnancy and Mental Health: A Review of Mainstream Pregnancy and Information Services », par Emilia Ordolis pour l'Action pour la protection de la santé des femmes, mars 2009. Accessible dans le site de l'APSF : www.whp-apsf.ca.
- 18 « Santé Canada émet un avis au sujet d'effets indésirables possibles des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine et autres antidépresseurs sur le nouveau-né », 9 août 2004, http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2004/2004_44-fra.php.
- « Lien entre les nouveaux antidépresseurs et un trouble pulmonaire grave chez le nouveau-né », avis de Santé Canada, 10 mars 2006, http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2006/2006_11-fra.php.
- « Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada », avis de Santé Canada (sur la possibilité de risque accru de malformation à la naissance), octobre 2005, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2005/paxil_3_pa-ap-fra.php.
- 19 T.F. Oberlander, W. Warburton, S. Misri et al., « Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 63, n° 8 (2006), p. 898-906.
- T.F. Oberlander, W. Warburton, S. Misri et al., « Major congenital malformation following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data », dans *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, vol. 83, n° 1 (2008), p. 68-76.
- 20 R.C. Casper, B.E. Fleisher, J.C. Lee-Ancajas et al. « Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy », *Journal of Pediatrics*, vol. 142, n° 4 (2003), p. 402-408.
- K.L. Wisner, D.K.Y. Sit, B.H. Hanusa et al., « Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes », *Am J Psychiatry* vol. 166, n° 5 (2009), p. 557-66.
- R. Suri, L. Altshuler, G. Helleman et al., « Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth », *American Journal of Psychiatry*, vol. 164, n° 8 (2007), p. 1206-13.
- R. Suri, L. Altshuler, V. Hendrick et al., « The impact of depression and fluoxetine treatment on obstetrical outcome », *Archives of Women's Mental Health* vol. 7, n° 3 (2004), p. 193-200.
- J.F. Oberlander, J. Weinberg, M. Papsdorf et al., « Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NK3C1) and infant cortisol stress response », *Epigenetics: Official Journal of the DNA Methylation Society*, vol. 3, n° 2 (2008), p. 97-106.
- 21 http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2004/2004_44-fra.php
- 22 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2005/paxil_3_pa-ap-fra.php
- 23 http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2006/2006_11-fra.php

-
- 24 Site Web de Santé Canada, 2010; http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp-fra.php#a16
- 25 Canada (Santé Canada), 2010, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/pm_mp-fra.php#n2
- 26 Santé Canada, 2010, Recherche de produits pharmaceutiques en ligne : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/language-langage.do?url=t.search.recherche&lang=fra>, monographies de produits
- 27 Communication personnelle avec Nancy Johnston, représentante principale des ventes au Canada pour UpToDate, 27 octobre 2010. Ligne directe : 1-781-392-2035 ou 1-514-626-2090.
- 28 Institut canadien d'information sur la santé. Nombre, répartition et migration des médecins canadiens, 2008. Ottawa, 2009. www.cihi.ca.
- 29 https://www1.cpa-apc.org/French_Site/Publications/Clinical_Guidelines/depression/clinicalGuidelinesDepression.asp.
- 30 S.H. Kennedy, R.W. Lam, S.V. Parikh et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) « Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults », *Journal of Affective Disorders*, 117 (2009), p. s1-s2.
- 31 Site Web de Santé Canada, 2010, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2007-triggers-elements_consultation/index-fra.php#doc3
- 32 Site Web de Santé Canada, 2010, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2007-triggers-elements_consultation/index-fra.php#doc3
- 33 Site Web de Santé Canada, 2010, http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/paxil_4_hpc-cps-fra.php et site Web de GlaxoSmithKline, 2010; http://www.gsk.ca/french/docs-pdf/Paxil_DHCPL-French-V3_FINAL_Dec.15.05.pdf
- 34 S.A. Greenberg, « How citation distortions create unfounded authority: analysis of a citation network. » *BMJ*, vol. 339 (jul20_3) (2009), p. b2680.
- 35 T.F. Oberlander, W. Warburton, S. Misri et al., « Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 63, n° 8 (2006), p. 898-906.
- 36 L. Bonari, H. Bennett et al., « Motherisk update: Risks of untreated depression during pregnancy », *Canadian Family Physician*, vol. 50 (janvier 2004), p. 37-39.
- E.M. Markus et L.J. Miller, « The other side of the risk equation: Exploring risks of untreated depression and anxiety in pregnancy », *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 70, n° 9 (2009), p. 1314.
- 37 L.S. Cohen, L. L. Altshuler et al., « Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment », *JAMA*, vol. 295, n° 5 (2006), p. 499-507.
- 38 J. Moncrieff et I. Kirsch, « Efficacy of antidepressants in adults », *BMJ*, vol. 331, n° 7509, p. 155-157.
- I. Kirsch, B.J. Deacon et al., « Initial Severity and antidepressant benefits : a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration », *PLoS Med*, vol. 5, n° 2, p. e45.
39. L.S. Cohen, L.L. Altshuler et al., « Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment », *JAMA*, vol. 295, n° 5 (2006), p. 499-507.
- 40 D. Healy et G. Aldred « Antidepressant drug use & the risk of suicide. » *Int Rev Psychiatry* vol. 17, n° 3 (2005), p. 163-72.

L'APSF et le RPSFM tiennent à remercier Kelly Holloway pour sa collaboration à la coordination du présent document de synthèse, ainsi que Margot Lacroix et Dominique Desrochers pour leurs services de traduction et révision. On peut obtenir la version intégrale du rapport en écrivant à nnewh1@yorku.ca