


Trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse

Rapport en soutien à l'outil d'aide à la
décision

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse

Rapport en soutien à l'outil d'aide à la décision

Rédaction

Marie-Pierre Rousseau
Annik Moreau

Collaboration

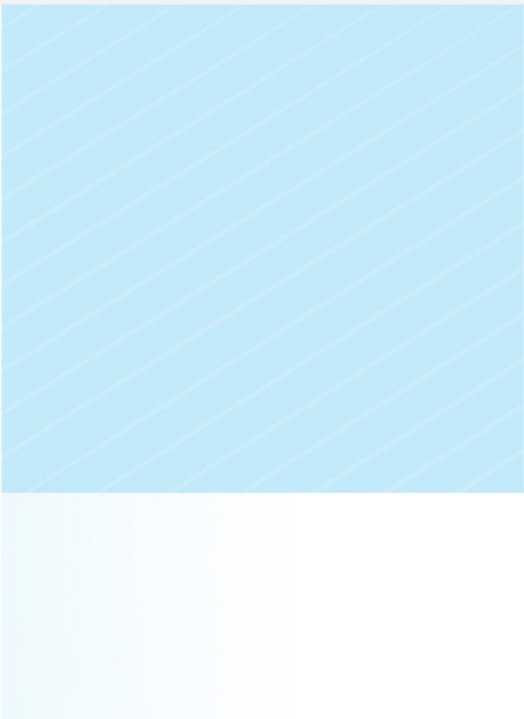
Catherine Awad
Isabelle Boisvert
Jean-Marc Daigle
Bertrand Neveu
Éric Plante
Éric Shink

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque
Marie-Claude Sirois



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Modes d'intervention en santé, auquel se sont joints cinq membres du Comité délibératif permanent – Services sociaux et santé mentale de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 15 mars 2024.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principales

Marie-Pierre Rousseau, B. Pharm., M. Sc.
Annik Moreau, B. Serv. soc., M. Serv. soc., Ph. D.

Collaborateurs internes

Catherine Awad, B. Pharm., M. Sc.
Isabelle Boisvert, Ph. D.
Jean-Marc Daigle, M. Sc.
Bertrand Neveu, Ph. D.
Éric Plante, Ph. D.
Éric Shink, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice scientifique principale

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Directrice scientifique en soutien

Marie-Claude Sirois, M. Sc. Ps. Éd., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Bin Chen, techn. docum.

Bureau – Méthodologies et éthique

Geneviève Corriveau, M. Sc.
Olivier Demers-Payette, Ph. D.
Adriana Freitas, Ph. D.
Hervé Tchala Vignon Zomahoun, Ph. D.
Jérôme Elissalde

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Prénom Nom, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98064-3 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse. Rapport en soutien rédigé par Marie-Pierre Rousseau et Annick Moreau. Québec, Qc : INESSS; 2024. 114 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité d'experts sont :

M^{me} Marie-Eve Côté, IPSPL, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^{re} Annabelle Cumyn, interniste spécialité obstétrique, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^{re} Catherine Déry, pédiatre, CISSS de Chaudière-Appalaches

M^{me} Lana Duchesne, cheffe du continuum des services en santé mentale, CISSS des Laurentides (rencontre du 3 octobre 2023)

M. Nicolas Dugré, pharmacien, GMF Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Yomna Elmasry, patiente

M^{me} Catherine Genest, travailleuse sociale, spécialiste en activités cliniques au programme SIPPE (rencontre du 28 septembre 2023)

D^{re} Anne Gosselin-Brisson, médecin de famille, Clinique Familiale des Basses-Laurentides

M^{me} Andrea Houle, sage-femme, CISSS de la Gaspésie

M^{me} Janie Houle, professeure-chercheuse en psychologie, UQAM (rencontre du 28 septembre 2023)

M^{me} Anick Jobin, travailleuse sociale en GMF, CIUSSS de la Capitale-Nationale (rencontre du 28 septembre 2023)

M^{me} Brigitte Martin, pharmacienne, CHU Sainte-Justine

M^{me} Vanessa McDuff, patiente

M^{me} Geneviève Piché, professeure-chercheuse en psychoéducation, UQO (rencontre du 28 septembre 2023)

D^{re} Marie-Josée Poulin, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ)

D^{re} Diane Sheehy, médecin de famille, UMF Estrie et GMF des Deux-Rives

M^{me} Marie-Hélène St-Pierre, patiente

D^{re} Isabelle Vachon, obstétricienne-gynécologue, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur

M^{me} Eolia Vendewinckèle, psychologue, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec (rencontre du 6 octobre 2023)

D^{re} Andréanne Wassef, psychiatre, CHUM

Lectrices et lecteur externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

D^{re} Marie-Claude Arsenault, médecin de famille, GMF-U de Chicoutimi

M^{me} Marie Auclair, pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais (CISSSO)

D^{re} Valérie Giroux, psychiatre, Hôpital Montfort, Ottawa

M. Francis Malenfant, infirmier praticien spécialisé en santé mentale et psychothérapeute, CISSS du Bas-Saint-Laurent

Comité délibératif permanent mixte

Pour ce rapport les membres du Comité délibératif permanent – Modes d'intervention en santé sont :

M^{me} Ghislaine Cleret de Langavant, expert-conseil en éthique et gouvernance

M. Benoit Cossette, professeur adjoint, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M. Pierre-Luc Désilets, directeur, Gestion de la main-d'œuvre, Commission de la construction du Québec

M. Serge Dumont, professeur émérite, Faculté des sciences sociales, Université Laval

D^{re} Nadia Roumeliotis, pédiatre intensiviste, MDCM Ph. D., clinicienne-chercheuse, CHU Sainte-Justine, professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Pour ce rapport les membres du Comité délibératif permanent – Services sociaux et santé mentale sont :

D^{re} Evangelia-Lila Amirali, psychiatre de l'enfant et de l'adolescent, cheffe du Département de psychiatrie du CHU Sainte-Justine, professeure agrégée, Université de Montréal; professeure associée, Université McGill

D^{re} Pascale Cholette, médecin de famille

M^{me} Johanne Dion, psychologue clinicienne, CISSS de la Côte-Nord

M^{me} Danielle Nadeau, psychologue-chercheuse d'établissement CRUJeF (Centre de recherche universitaire sur les jeunes et les familles), CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeure associée, Université Laval

M. Michel Perreault, psychologue-chercheur, Institut Douglas, professeur agrégé, Département de psychiatrie, Université McGill

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la préparation et à l'élaboration des outils d'aide à la décision et de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés, ainsi que les personnes suivantes qui ont contribué à titre de futurs utilisateurs :

D^{re} Mireille Baron, médecin de famille, Clinique de périnatalité de Trois-Rivières

M^{me} Marie-Sophie Brochet, pharmacienne, centre IMAGE, obstétrique-gynécologie, centre de procréation assistée, CHU Sainte-Justine

M^{me} Audrey Carrier, IPSSM, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M^{me} Lea Prince-Duthel, pharmacienne GMF du sud-ouest, Montréal

D^{re} Violaine Franchehomme-Fossé, médecin de famille, Clinique de santé Jacques-Cartier, Sherbrooke

M^{me} Solange Gagnon, infirmière clinicienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Sophie Gervais, médecin de famille, GMF de Grand-Mère, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^{re} Annie Ouellet, obstétricienne-gynécologue, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, professeure titulaire, Université de Sherbrooke

M^{me} Estelle Rancourt, IPSPL, GMF Nouvelle-Beauce, CISSS de Chaudière-Appalaches

M^{me} Valérie Saillant, IPSPL, GMF La Cigogne

M^{me} Cyntia Théberge, pharmacienne GMF La Cigogne

D^{re} Audrey Thibault, médecin de famille

Déclaration d'intérêts

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces documents.

Les membres de l'équipe de projet déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Les parties prenantes qui ont déclaré des intérêts et des rôles susceptibles de les placer en situation de conflit sont mentionnés ci-dessous.

M. Nicolas Dugré : a développé une formation pour l'Ordre des pharmaciens du Québec, qui aborde le thème de ce guide et pour laquelle il a reçu une rémunération.

D^{re} Valérie Giroux : membre du groupe d'experts pour la fondation Daymark, avec rémunération. Reçoit du financement de l'Institut du Savoir Montfort pour des recherches en lien avec la dépression post-partum.

M^{me} Andrea Houle : chargée des affaires professionnelles à l'Ordre des sages-femmes du Québec. Traduction et correction du guide *Mémo-périnatalité* publié aux éditions SENC, 2022.

M^{me} Brigitte Martin : auteure de publications, de communications et de formations liées au thème du projet, dont plusieurs chapitres du guide *Grossesse et allaitement*, 2013, et sa mise à jour. Clinicienne de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin, financée par la famille de M. Louis Boivin (Laboratoires Duchesnay et Pro Doc).

D^{re} Marie-Josée Poulin : a reçu des honoraires à titre de conférencière et modératrice lors d'activités de formation médicale continue de la part des compagnies pharmaceutiques Pfizer et Sunovion Pharmaceuticals Inc.

D^{re} Andréanne Wassef : auteure de publications et de communications liées au thème du projet.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	X
GLOSSAIRE	XI
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	4
2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS	6
2.1 Généralités.....	6
2.2 Dépistage et diagnostic du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse	9
2.2.1 Échelles utilisées pour le repérage	10
2.2.2 Facteurs de risque	11
2.2.3 Prise en charge.....	13
2.2.4 Diagnostic clinique	13
2.3 Principes de traitement	15
2.3.1 Interventions psychosociales et psychothérapeutiques	19
2.3.2 Traitement pharmacologique	22
2.3.3 Habitudes de vie et approches complémentaires.....	80
2.4 Suivi du traitement pharmacologique	83
2.4.1 Poursuite ou arrêt du traitement pharmacologique.....	83
2.4.2 Particularités liées à l'allaitement et à l'accouchement.....	84
FORCES ET LIMITES	88
IMPLICATION CLINIQUE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX	89
MISE À JOUR.....	91
RÉFÉRENCES.....	92
ANNEXE I.....	98
Méthodologie.....	98
ANNEXE II	113
Description des documents retenus	113

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité des ISRS pendant la grossesse.....	28
Tableau 2	Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité des IRSN pendant la grossesse.....	46
Tableau 3	Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité des ATC pendant la grossesse.....	54
Tableau 4	Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité du bupropion pendant la grossesse.....	61
Tableau 5	Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité de la mirtazapine pendant la grossesse.....	66
Tableau 6	Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité de l'aripiprazole et de la quétiapine pendant la grossesse.....	70
Tableau I-1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents.....	100
Tableau I-2	Critères d'inclusion et critères d'exclusion.....	103
Tableau I-3	Formulation des recommandations.....	109

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Moment de l'apparition des signes d'imprégnation et de sevrage chez le nouveau-né.....	77
----------	--	----

RÉSUMÉ

Introduction

Environ 10 à 15 % des femmes vivent un épisode de trouble dépressif caractérisé durant leur grossesse. Les risques associés à l'absence de traitement d'un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse sont importants et peuvent entraîner des conséquences sur la mère et l'enfant, augmentant notamment le risque de dépression post-partum, de dangerosité pour la personne enceinte ou pour autrui, de consommation de substances psychoactives par la mère, de complications obstétricales et de difficulté à bâtir un lien d'attachement avec le nourrisson. Plusieurs options de traitements efficaces sont disponibles, dont les antidépresseurs. Cependant, l'usage d'antidépresseurs pendant la grossesse peut entraîner certaines complications néonatales, dont le syndrome d'inadaptation néonatale (SIN) qui se traduit par un ensemble de signes et de symptômes d'apparence sérotoninergiques, légers et transitoires chez la majorité des nourrissons. Les cas plus sévères, en présence de facteurs de risque, peuvent nécessiter une admission aux soins intensifs néonataux, et de rares cas de convulsions ont été rapportés dans la littérature.

Compte tenu des multiples enjeux que comporte le traitement du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse, l'INESSS a été mandaté pour formuler des recommandations et élaborer des outils cliniques afin :

- de renseigner les professionnels de la santé (p. ex. médecins de famille, obstétriciens, sages-femmes, psychiatres, infirmières, pharmaciens) sur les particularités liées à l'évaluation du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse et les options de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques pour traiter un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse, y compris les éléments dont on doit tenir compte en prévision de l'allaitement ainsi que les risques pour le nouveau-né;
- de favoriser l'usage optimal des médicaments utilisés dans le traitement du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse;
- d'optimiser et de favoriser une pratique harmonisée à l'échelle provinciale.

Méthodologie

Les recommandations cliniques élaborées dans les présents travaux sont le fruit de la triangulation des données issues de la littérature, de la perspective d'experts ou de cliniciens québécois ainsi que d'éléments contextuels propres au Québec. Une revue de la littérature scientifique a été réalisée à partir des publications repérées dans les bases de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, PsycInfo et CINAHL Complete ainsi que dans la littérature grise. La stratégie de repérage de la littérature scientifique a été élaborée en collaboration avec une conseillère en information scientifique (bibliothécaire). La recherche documentaire a

porté sur les titres parus à partir de la date de création des banques de données, mais les revues systématiques et les guides de pratique clinique publiés avant 2017 ont été exclus. La sélection des documents, l'évaluation de leur qualité méthodologique et l'extraction de l'information ont été effectuées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques, alors que l'analyse des éléments contextuels a été réalisée par un professionnel, puis validée par un second. Lorsque cela était jugé pertinent et pour faciliter la synthèse des différentes études, la mesure de l'effet combiné regroupant l'ensemble des études a été calculée. L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques d'intérêt ont été effectuées sur la base de l'ensemble des données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, selon les critères de la méthode GRADE. Pour recueillir la perspective des parties prenantes, un comité consultatif formé de cliniciens de différentes spécialités et expertises ainsi que de patientes partenaires a été créé. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que de futurs utilisateurs qui n'avaient pas participé aux travaux.

Résultats

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information colligée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats et messages clés suivants ont été reconnus comme porteurs pour soutenir le rehaussement et l'harmonisation de la pratique clinique et de l'expérience des soins et services destinés au traitement d'un trouble dépressif caractérisé durant la grossesse. Ces constats, et les recommandations qui en découlent ont servi à construire les outils qui sont décrits plus loin.

La discussion à la base du repérage et des décisions

Étant donné la prévalence du trouble dépressif caractérisé durant la grossesse et l'ampleur des conséquences possibles sur la grossesse et sur l'enfant, il apparaît important d'en repérer les signes et symptômes, notamment en présence de facteurs de risque comme des antécédents de trouble de santé mentale. Ce repérage devrait par ailleurs s'inscrire dans une discussion avec la personne concernant sa santé mentale globale. Par la suite, lorsqu'un trouble dépressif caractérisé est reconnu pendant la grossesse, qu'il soit léger, modéré ou sévère, plusieurs options de traitement peuvent être envisagées; elles sont d'ordre psychosocial, psychologique ou pharmacologique. Le choix du traitement devrait être basé sur une discussion entre le professionnel de la santé, la femme enceinte et son partenaire à propos des bénéfices et des risques associés à chaque option de traitement.

Les interventions non pharmacologiques au cœur du traitement du trouble dépressif caractérisé

Étant donné leur efficacité dans la population générale et les faibles risques associés, il apparaît important d'offrir d'emblée une intervention non pharmacologique de type psychosocial ou psychologique à toutes les femmes enceintes atteintes d'un trouble

dépressif caractérisé, quelle que soit la sévérité de leur condition. L'ajout d'un traitement pharmacologique à un traitement psychologique pourrait toutefois apporter des bénéfices supplémentaires, particulièrement aux personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé sévère. Un algorithme décisionnel a par ailleurs été élaboré pour soutenir la prise de décision et clarifier, entre autres, les différentes interventions non pharmacologiques qui peuvent être envisagées en fonction de la sévérité du trouble dépressif. En plus d'encourager le maintien de saines habitudes de vie pour favoriser une bonne santé physique et mentale, des approches complémentaires de réduction du stress peuvent être ajoutées aux traitements pharmacologiques, psychosociaux et psychologiques.

Usage des antidépresseurs pendant la grossesse : est-ce sécuritaire ?

Lorsqu'un agent pharmacologique est l'option choisie pour le traitement d'un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse, le choix de l'antidépresseur devrait être fait en fonction de plusieurs facteurs, dont les essais antérieurs de la personne et l'innocuité documentée des antidépresseurs pendant la grossesse. La revue systématique des études primaires publiées jusqu'en octobre 2023 montre que l'usage des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) pendant la grossesse n'aurait pas d'effet significatif sur plusieurs des paramètres d'intérêt chez la mère et l'enfant, notamment le risque de prééclampsie, d'hémorragie post-partum, de faible poids à la naissance, d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN), de trouble du spectre de l'autisme (TSA), de trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH), de trouble dépressif chez l'enfant ou de problèmes de développement psychomoteur de l'enfant. Une augmentation statistiquement significative de certains signes et symptômes d'apparence sérotoninergique, notamment les troubles respiratoires, les troubles du tonus musculaire et le syndrome d'inadaptation néonatale, a toutefois été observée avec l'usage des ISRS, des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et des antidépresseurs tricycliques (ATC). Bien que ces signes soient généralement légers et transitoires, il faut noter qu'une augmentation statistiquement significative de la proportion de nourrissons qui obtiennent un score Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie ou qui ont besoin de soins intensifs a également été observée avec l'usage des ISRS pendant la grossesse. Toutefois, aucune différence statistiquement significative concernant le risque de convulsions chez le nouveau-né n'a été observée. Par ailleurs, bien qu'une augmentation du risque de prématurité (définie par une naissance avant 37 semaines de gestation) ait été observée avec l'usage des ISRS, le risque de grande prématurité (naissance avant 32 semaines de gestation) serait comparable à celui de la population générale. Enfin, même si le risque de malformations congénitales majeures et de malformations cardiaques majeures associé à l'usage des ISRS pendant la grossesse semble similaire au risque de base, une augmentation du risque de certaines malformations congénitales spécifiques a été observée avec l'usage de certains antidépresseurs. Le risque de base, l'ampleur de cette augmentation ainsi que le niveau de certitude de la preuve sont toutefois très faibles et limitent les conclusions qui peuvent en être tirées.

Choix de l'antidépresseur : pas seulement une question d'innocuité

La revue systématique des données sur l'innocuité effectuée dans le cadre des présents travaux permet de proposer des balises concernant l'usage des ISRS pour le traitement pharmacologique d'un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse. Bien que tous les antidépresseurs soient associés à certains risques, l'usage de la sertraline, du citalopram et de l'escitalopram devrait être privilégié si la personne n'a pas d'antécédent de trouble de santé mentale. L'usage des autres antidépresseurs pourrait toutefois être envisagé en cas de poursuite d'un traitement actif ou en présence d'une réponse antérieure au traitement du trouble dépressif caractérisé, après discussion avec la personne sur les risques et bénéfices de chaque option de traitement. Pour limiter les risques associés à l'usage des antidépresseurs pendant la grossesse, il apparaît par ailleurs important de rappeler certains grands principes, soit 1) privilégier l'utilisation d'une seule molécule, si possible, ainsi que de la dose minimale efficace des agents pharmacologiques; 2) en cas de polypharmacie, réévaluer tout au long de la grossesse l'indication, l'efficacité et le dosage de chaque médicament pour optimiser leur efficacité tout en limitant leurs effets indésirables.

Recommandations et outils cliniques

Au terme des travaux et à la suite du processus itératif avec les membres du comité consultatif, pendant lequel ont été triangulés les données scientifiques, l'information et les recommandations tirées de la littérature consultée, les éléments contextuels et la perspective de différentes parties prenantes consultées, une série de recommandations ont été formulées. Celles-ci, présentes au cœur du rapport, sont aussi résumées dans un outil d'aide à la décision destiné principalement aux cliniciens de première ligne. De plus, un outil destiné aux femmes enceintes ou qui envisagent de le devenir a été développé. Il regroupe l'information jugée nécessaire pour soutenir une prise de décision éclairée étant donné les craintes que peut susciter la prise d'un médicament pendant la grossesse.

Conclusion

Bien que les présents travaux ne se substituent pas au jugement clinique, ils devraient soutenir les professionnels de la santé afin de favoriser un usage optimal des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques pour le traitement d'un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse et, ultimement, améliorer l'expérience de soins de la mère et de l'enfant. L'application des recommandations présentées dépendra de la diffusion de l'outil clinique, de l'adhésion à ces recommandations et de leur appropriation par les professionnels de la santé concernés. Par ailleurs, comme les interventions psychosociales et psychothérapeutiques devraient être proposées d'emblée lors du traitement d'un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse, la facilité d'accès à ces services pourrait également influencer sur l'application des recommandations.

Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription de nouveaux médicaments aux listes ou de changements significatifs dans les critères de remboursement au régime public d'assurance médicaments. La pertinence d'une mise à jour plus rapide des recommandations sera toutefois évaluée lors de la publication de la mise à jour des lignes directrices du CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) sur le trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse, actuellement prévue d'ici la fin de 2024.

SUMMARY

Major Depressive Disorder during Pregnancy

Introduction

Approximately 10-15% of women experience an episode of major depressive disorder during pregnancy. The risks associated with untreated depression during pregnancy are significant, and can affect both mother and child, increasing the risk of post-partum depression, danger to the pregnant person or others, substance use by the mother, obstetrical complications, and difficulty in forming an attachment bond with the infant. Several effective treatment options are available, including antidepressants. However, the use of antidepressants during pregnancy can lead to certain neonatal complications, including Neonatal Adaptation Syndrome (NAS), a set of signs and symptoms that appear to be serotonergic, but are mild and transient in the majority of infants. More severe cases, in the presence of risk factors, may require admission to neonatal intensive care, and rare cases of convulsions have been reported in the literature.

Given the multiple issues involved in the treatment of major depressive disorder during pregnancy, INESSS has been mandated to formulate recommendations and develop clinical tools in order to:

- inform healthcare professionals (e.g. family physicians, obstetricians, midwives, psychiatrists, nurses, pharmacists) about the specifics of assessing major depressive disorder during pregnancy and the pharmacological and non-pharmacological treatment options for treating major depressive disorder during pregnancy, including considerations for breastfeeding and risks for the newborn;
- promote the optimal use of medications used in the treatment of major depressive disorders during pregnancy;
- optimize and promote harmonized practice across the province.

Methodology

The clinical recommendations developed in the present document are the result of a triangulation of data from the literature, the perspective of Quebec experts and clinicians, and contextual aspects specific to Quebec. A review of the scientific literature was conducted on the basis of publications identified in MEDLINE, Embase and EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, PsycInfo and CINAHL Complete databases, as well as in the grey literature. The scientific literature search strategy was developed in collaboration with a scientific information consultant (librarian). The literature search focused on titles published from the date the databases were created, but systematic reviews and clinical practice guidelines published before 2017 were excluded. Document selection, evaluation of methodological quality, and information extraction were conducted independently by two scientific professionals, while analysis of

contextual aspects was conducted by one professional, then validated by a second. Where relevant, and to facilitate synthesis of various studies, a combined effect measure was calculated. The analysis and assessment of the quality of evidence on the outcomes were conducted on the basis of all the scientific data available at the time the work was conducted, according to GRADE method criteria. An Advisory Committee made up of clinicians from various specialties and areas of expertise, as well as patient partners, was set up to gather the views of stakeholders. Finally, the overall quality of the work, its acceptability, and applicability were evaluated by external readers specializing in the field of interest, as well as future users who had not been involved in the work.

Results

At the end of the analysis of all the information gathered and the iterative process with members of the Advisory Committee, the following findings and key messages were recognized as having the potential to support the enhancement and harmonization of clinical practice and the experience of care and services for the treatment of depressive disorders characterized during pregnancy. These findings, and the resulting recommendations, have been used to develop the tools described below.

Discussion as the Basis for Identification and Decision-Making

Given the prevalence of major depressive disorders during pregnancy, and the magnitude of the possible consequences for the pregnancy and the child, it is important to identify the signs and symptoms, particularly in the presence of risk factors such as a history of mental health problems. This identification should also be part of a discussion with the person concerned about their overall mental health. Subsequently, when a major depressive disorder is recognized during pregnancy, whether mild, moderate, or severe, several treatment options may be considered: psychosocial, psychological, or pharmacological. The choice of treatment should be based on a discussion between the healthcare professional, the pregnant woman and her partner, and about the benefits and risks associated with each treatment option.

Non-Pharmacological Interventions Essential to the Treatment of Depressive Disorder

Given their efficacy in the general population, and low associated risks, it would seem important to offer a non-pharmacological psychosocial or psychological intervention to all pregnant women with major depressive disorder, regardless of the severity of their condition. However, the addition of pharmacological treatment to psychological treatment could provide additional benefits, particularly for those with severe condition. A decision-making algorithm has also been developed to support decision-making and clarify, among other things, the various non-pharmacological interventions that can be considered depending on the severity of the depression. In addition to encouraging healthy lifestyle to promote good physical and mental health, complementary stress reduction approaches can be added to pharmacological, psychosocial, and psychological treatments.

Use of Antidepressants During Pregnancy: Is it Safe?

When a pharmacological agent is the chosen option for the treatment of a major depressive disorder during pregnancy, the choice of antidepressant should be made on the basis of several factors, including the individual's previous response and the documented safety of antidepressants during pregnancy. The systematic review of primary studies published up to October 2023 shows that the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) during pregnancy would have no significant effect on several outcomes in mother and child, notably the risk of preeclampsia, post-partum hemorrhage, low birth weight, persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), autism spectrum disorder (ASD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), major depressive disorder in children, or problems with psychomotor development in children. However, a statistically significant increase in certain signs and symptoms of serotonergic appearance, including respiratory disorders, muscle tone disorders, and neonatal adaptation syndrome, has been observed with the use of SSRIs, serotonin, and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and tricyclic antidepressants (TCAs). Although these signs are generally mild and transient, it should be noted that a statistically significant increase risk of 5-minute Apgar score of less than 7 and need for monitoring in neonatal intensive care unit, has also been observed with the use of SSRIs during pregnancy. However, no statistically significant difference in the risk of convulsions in the newborn was observed. Furthermore, although an increased risk of prematurity (defined as birth before 37 weeks' gestation) was observed with SSRI use, the risk of extreme prematurity (birth before 32 weeks' gestation) was comparable to that of the general population. Finally, although the risk of major congenital malformations and major cardiac malformations associated with SSRI use during pregnancy appears similar to the baseline risk, an increased risk of certain specific congenital malformations has been observed with the use of certain antidepressants. The baseline risk, the magnitude of this increase, and the level of certainty of the evidence are very low, however, and limit the conclusions that can be drawn.

Antidepressant Choice: Not Just a Safety Issue

The systematic review of safety data conducted as part of the present study provides guidelines for the use of SSRIs in the pharmacological treatment of major depressive disorder during pregnancy. Although all antidepressants are associated with certain risks, sertraline, citalopram and escitalopram should be preferred if the patient has no history of mental health problems. However, the use of other antidepressants may be considered if active treatment is being continued, or if there has been a previous response to treatment of depressive disorder, after discussion with the patient of the risks and benefits of each treatment option. To limit the risks associated with the use of antidepressants during pregnancy, it is important to remember certain key principles: 1) use of a single molecule, if possible, and the minimum effective dose of pharmacological agents; 2) in the case of polypharmacy, re-evaluation throughout pregnancy of the indication, efficacy, and dosage of each drug, to optimize their efficacy while limiting their adverse effects.

Recommendations and Clinical Tools

Following an iterative process with members of the Advisory Committee, during which scientific data, information, and recommendations drawn from the literature consulted, contextual aspects, and the perspective of various stakeholders consulted were triangulated, a series of recommendations were formulated. These recommendations, which are the focus of the report, are also summarized in a decision-support tool aimed primarily at front-line clinicians. In addition, a tool has been developed for women who are pregnant or planning to become pregnant. It provides information deemed necessary to support informed decision-making, given the fears that may arise from taking a drug during pregnancy.

Conclusion

Although the present document is not a substitute for clinical judgment, it should support healthcare professionals in making optimal use of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of major depressive disorder during pregnancy and, ultimately, improve the care experience of mother and child. Application of the recommendations presented will depend on distribution of the clinical tool, adherence to these recommendations, and their appropriation by the healthcare professionals involved. Moreover, as psychosocial and psychotherapeutic interventions should be offered from the outset when treating a major depressive disorder during pregnancy, ease of access to these services could also influence the application of the recommendations.

Update

The relevance of updating the recommendations will be evaluated in four years' time from the date of publication, depending on the advancement of scientific data and the evolution of clinical practices, the listing of new drugs, or significant changes in the criteria for reimbursement by the public drug insurance plan. The appropriateness of a more rapid update of the recommendations will, however, be evaluated when the updated CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) guidelines on major depressive disorder in pregnancy are published, currently scheduled for publication by the end of 2024.

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (2010)</i>
ATC	Antidépresseur tricyclique
APQ	Association des pédiatres du Québec
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CSSS	Centre de santé et de services sociaux
eCPS	<i>electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , fifth edition
EBM reviews	<i>Evidence-based Medicine Reviews</i>
EPDS	<i>Edinburgh Postnatal Depression Scale</i>
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GAD-2	<i>Generalized Anxiety Disorder 2-item</i>
GPC	Guide de pratique clinique
HPPN	Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
IMAGe	Info-médicaments en allaitement et grossesse
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRSN	Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PHQ-2	Questionnaire sur la santé du patient (<i>Patient Health Questionnaire – 2 items</i>)
R-AMSTAR	<i>Revision of Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SCP	Société canadienne de pédiatrie
SIN	Syndrome d'inadaptation néonatale
SIPPE	Services intégrés en périnatalité et pour la petite enfance
TAG	Trouble d'anxiété généralisée
TCC	Thérapie cognitivocomportementale
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TIP	Thérapie interpersonnelle
TSA	Trouble du spectre de l'autisme
UOM	Usage optimal du médicament

GLOSSAIRE

Anténatal

Relatif à la période de vie qui se situe entre la conception et la naissance.

Approches complémentaires

Dans le présent document, les approches complémentaires comprennent l'ensemble des techniques pouvant permettre de réduire le stress d'une personne, comme le yoga, l'acupuncture et la luminothérapie.

Autosoins

Les autosoins font référence à ce qu'une personne fait pour elle-même afin de
1) maintenir et promouvoir sa santé et son bien-être physique et psychologique ou
2) prévenir ou gérer les symptômes associés à sa condition de santé mentale.
Les autosoins peuvent être prodigués par soi-même ou avec le soutien d'autres personnes comme des proches, des membres de sa communauté ou encore des professionnels [Akouamba *et al.*, 2021].

Counseling

Intervention ou ensemble d'interventions comme l'écoute, l'accompagnement, le soutien ou l'éducation dans le cadre d'une relation d'aide [CMQ, 2018].

Éducation psychologique

L'éducation psychologique vise un apprentissage par l'information et l'éducation de la personne. Il s'agit de l'enseignement de connaissances et d'habiletés spécifiques visant à maintenir et à améliorer l'autonomie ou la santé, notamment en prévenant l'apparition de problèmes de santé ou sociaux [OPQ, 2021].

Interventions psychosociales

Les interventions psychosociales sont des activités, techniques ou stratégies qui visent à influencer sur la réponse au traitement de la personne par une modification de ses facteurs biologiques, comportementaux, cognitifs, affectifs, interpersonnels et environnementaux. Elles peuvent inclure des éléments génériques observés dans toutes les interventions ou des éléments associés uniquement à une orientation ou une approche théorique particulière. Les changements ciblés touchent les symptômes liés à la santé physique ou mentale de la personne, son fonctionnement et son bien-être [IOM, 2015]. Dans le cadre du présent document, les interventions psychosociales comprennent : les autosoins, le counseling, la méditation pleine conscience, l'éducation psychologique, le soutien psychosocial, les groupes de soutien, les programmes structurés d'activité physique, les techniques inspirées de la thérapie cognitivocomportementale (TCC) ou de la thérapie interpersonnelle (TIP).

Groupe de soutien

Modalité d'intervention qui réunit un nombre restreint de personnes, orientée vers la réponse aux besoins sociaux et émotifs des personnes [Lindsay, 2007].

Méditation pleine conscience

Techniques cognitivocomportementales ou TCC visant à développer une meilleure conscience de soi en portant son attention sur le moment présent et en étant conscient de ses sensations, sentiments et pensées [MSSS, 2021; CMQ, 2018].

Néonatal

Relatif à la naissance et au nouveau-né.

Périnatal

Relatif à la période périconceptionnelle, à la grossesse et à l'année suivant la naissance.

Post-partum

Période qui s'étend de l'accouchement à la réapparition des règles.

Prénatal

Relatif à la période qui précède la naissance.

Programme d'activité physique

Programme structuré d'activités physiques (p. ex. aérobic) dirigé par un intervenant et dont la fréquence et l'intensité sont déterminées [MSSS, 2021; INESSS, 2018].

Psychothérapie

Traitement psychologique pour un trouble mental, pour des perturbations comportementales ou pour tout autre problème entraînant une souffrance ou une détresse psychologique, qui a pour but de favoriser chez la personne des changements significatifs dans son fonctionnement cognitif, émotionnel ou comportemental, dans son système interpersonnel, dans sa personnalité ou dans son état de santé. Ce traitement est basé sur des modèles théoriques reconnus et va au-delà d'une aide visant à faire face aux difficultés courantes ou d'un rapport de conseil ou de soutien [OPQ, 2021].

Thérapie cognitivocomportementale (TCC)

Psychothérapie d'orientation cognitivocomportementale qui permet de reconnaître les pensées, croyances et interprétations ainsi que leurs effets sur les symptômes. Diverses compétences sont développées afin de remplacer les pensées, croyances et interprétations problématiques et pour favoriser l'utilisation de stratégies d'adaptation plus appropriées [CMQ, 2018].

Techniques inspirées de la TCC ou de la TIP

Interventions basées sur les principes de la TCC ou de la TIP, qui ne relèvent pas de la psychothérapie [INESSS, 2022].

Thérapie interpersonnelle (TIP)

Psychothérapie traitant le trouble dépressif en tenant compte du contexte relationnel (p. ex. transitions de rôles, conflits, deuils, etc.) et en s'appuyant sur la communication, le soutien et le fonctionnement social [INESSS, 2018].

Soutien psychosocial

Dans le cadre de ce projet, il fait référence aux interventions qui fournissent de l'aide et un soutien individuel, familial ou de groupe afin de prévenir la détérioration de la situation et de réduire les conséquences des problèmes psychosociaux [MSSS, 2023b; INESSS, 2019].

INTRODUCTION

Problématique

L'Association des pédiatres du Québec (APQ) est préoccupée par la hausse observée du nombre de femmes¹ enceintes qui ont pris des antidépresseurs au cours des dernières années. Des données québécoises montrent d'ailleurs que la proportion de femmes exposées à un antidépresseur pendant la grossesse aurait doublé entre 1998 et 2009, passant de 21 sur 1 000 grossesses à 43 sur 1 000 grossesses ($p < 0,001$) [Bérard *et al.*, 2017]. Selon cette étude, les antidépresseurs les plus souvent prescrits pendant la grossesse appartiendraient à la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) [Bérard *et al.*, 2017]. Or, plusieurs données suggèrent que la prise d'ISRS pendant la grossesse peut entraîner certaines complications néonatales, dont le syndrome d'inadaptation néonatale (SIN) qui se caractérise par des trémulations, un faible tonus musculaire, de l'agitation, de l'irritabilité, des convulsions, des troubles alimentaires, des troubles du sommeil, de l'hypoglycémie et de la détresse respiratoire chez le nouveau-né [Hendson *et al.*, 2021]. Ce syndrome pourrait être lié à un sevrage de l'antidépresseur ou à une surstimulation causée par la toxicité de la sérotonine [Hendson *et al.*, 2021] et il pourrait survenir chez environ 30 % des nouveau-nés exposés aux ISRS *in utero*, selon les estimations d'une étude menée en Israël [Levinson-Castiel *et al.*, 2006]. Toutefois, selon la Société canadienne de pédiatrie (SCP), les symptômes associés aux ISRS ou aux IRSN sont généralement légers et transitoires [Hendson *et al.*, 2021]. Par contre, l'APQ estime que le nombre de bébés réanimés en lien avec un SIN aurait augmenté au cours des deux dernières années.

Plusieurs lignes directrices soulignent que la décision quant à la sélection du traitement le plus adapté à chaque personne doit reposer sur un choix éclairé qui tient compte des risques et bénéfiques des différentes options de traitement – p. ex. médication, intervention non pharmacologique ou combinaison des deux [COPE, 2023; NICE, 2022; 2020; RNAO, 2018]. Or, les données disponibles concernant les différentes options de traitement en période anténatale demeurent limitées ou imprécises, notamment en ce qui concerne les risques associés à l'usage d'un antidépresseur. Une clarification à cet égard s'avèrerait donc nécessaire, d'autant plus que la crainte de causer du tort au fœtus pourrait mener certaines personnes à cesser la prise de leur antidépresseur lorsqu'elles deviennent enceintes ou qu'elles envisagent une grossesse, et ce, même si leur état nécessite ce traitement [COPE, 2023; Hendson *et al.*, 2021]. À défaut d'un traitement

¹ L'INESSS s'est doté de principes d'écriture inclusive reposant notamment sur l'utilisation de termes neutres pour assurer une plus grande représentativité de tous les membres de la société dans ses publications. Toutefois, le recours aux formulations neutres peut ne pas être adéquat pour des raisons d'ordre scientifique et biologique car la majorité des études répertoriées par l'INESSS utilisent le sexe et non l'identité ou l'expression de genre. Ainsi, dans ses productions, les termes « femme » et « homme » incluent les personnes cisgenres, transgenres et non binaires désignées à la naissance comme étant, respectivement, de sexe féminin ou de sexe masculin. Toute autre information que le sexe assigné à la naissance, telle que l'identité, l'expression ou l'affirmation de genre des personnes, sera précisée lorsque nécessaire en lien avec le thème abordé.

approprié, qu'il soit pharmacologique ou non, les troubles de santé mentale durant la grossesse pourraient en effet avoir des répercussions importantes, notamment une hausse du risque de consommation de substances psychoactives chez les mères ou de complications obstétricales, la diminution du poids à la naissance chez les nouveau-nés ainsi que des troubles psychosociaux, tant chez les parents que chez l'enfant [Hendson *et al.*, 2021; INSPQ, 2019; MacQueen *et al.*, 2016]. De plus, l'épisode dépressif caractérisé non traité peut mener à une décompensation psychique, et dans de rares cas au suicide ou à l'infanticide [Lang *et al.*, 2022; Malhi *et al.*, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; Ferreira *et al.*, 2013].

Contexte de l'amorce des travaux

C'est dans ce contexte que l'APQ a interpellé l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour qu'il élabore des recommandations quant à l'usage des antidépresseurs par la femme enceinte. Ces molécules sont utilisées, notamment, pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés et des troubles anxieux, des problèmes de santé mentale fréquents pendant la grossesse. Les troubles anxieux toucheraient environ 15 % des femmes enceintes [INSPQ, 2019], alors que la prévalence du trouble dépressif caractérisé a été estimée à 14,1 % au premier trimestre de la grossesse selon une étude canadienne [Bowen *et al.*, 2012]. Étant donné la diversité des diagnostics de troubles anxieux, leurs modalités de traitement qui sont différentes de celles du trouble dépressif ainsi que le nombre d'agents pharmacologiques indiqués pour les traiter, il apparaît pertinent, dans un premier temps, de restreindre les travaux sur le traitement de l'épisode dépressif caractérisé pendant la grossesse. Partageant les préoccupations de l'APQ, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donc confié à l'INESSS le mandat d'élaborer un outil de référence pour soutenir les professionnels de la santé dans leurs interventions cliniques lors d'un épisode de trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse.

Malgré l'emploi répandu des antidépresseurs, la prise en charge d'un trouble de santé mentale en période périnatale nécessite une approche interdisciplinaire qui ne se limite pas aux méthodes pharmacologiques [INSPQ, 2019]. Ainsi, tout en ciblant spécifiquement l'approche pharmacologique à préconiser, l'outil présente aussi les approches non pharmacologiques qui devraient être envisagées. Par ailleurs, étant donné que jusqu'à 50 % des grossesses surviennent de façon non planifiée selon un guide de pratique canadien et l'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec [Hébert, 2018; MacQueen *et al.*, 2016], les meilleures pratiques cliniques concernant l'usage des antidépresseurs par les femmes en âge de procréer sont également abordées lors de l'élaboration des recommandations.

Objectifs

Ces travaux ont comme objectifs de recenser les meilleures pratiques cliniques sur l'usage des médicaments utilisés dans le traitement du trouble dépressif caractérisé en période prénatale, pour ainsi développer un outil clinique qui :

- informera les professionnels de la santé – p. ex. médecins de famille, obstétriciens, sages-femmes, psychiatres, infirmières, pharmaciens – sur les particularités liées à l'évaluation du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse ainsi que sur les options de traitement pharmacologique et les interventions non pharmacologiques qui peuvent être envisagées, y compris les éléments dont on doit tenir compte en prévision de l'allaitement et les risques pour le nouveau-né;
- favorisera l'usage optimal des médicaments utilisés pour le traitement du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse;
- optimisera et favorisera une pratique harmonisée à l'échelle provinciale.

Livrables

- Outil d'aide à la décision pour les professionnels de la santé.
- Outil d'aide à la décision pour les femmes enceintes.
- Rapport en soutien.

Aspects exclus

Les aspects suivants ne seront pas abordés directement dans le cadre des présents travaux :

- les modalités d'usage d'agents pharmacologiques non indiqués dans le traitement du trouble dépressif caractérisé (p. ex. produits de santé naturelle);
- le traitement pharmacologique de conditions médicales concomitantes autres que le trouble dépressif caractérisé (p. ex. troubles anxieux);
- le traitement d'un épisode dépressif caractérisé réfractaire;
- le traitement d'un épisode dépressif qui débute en période post-partum;
- les enjeux organisationnels (p. ex. manque de psychologues, de travailleurs sociaux).

1 MÉTHODOLOGIE

Un résumé de la méthodologie est présenté ci-dessous. Toutefois, les questions d'évaluation et la méthodologie complète pour mener à terme ces travaux sont décrites à [l'annexe I](#) du présent document.

Les méthodes appliquées pour traiter les questions d'évaluation ont respecté les normes de qualité de l'INESSS. Elles ont inclus la triangulation de l'information provenant 1) des données scientifiques issues de guides de pratique clinique publiés par diverses organisations et d'études primaires portant sur l'innocuité des antidépresseurs pendant la grossesse, 2) des éléments contextuels et 3) du savoir expérientiel de professionnels en santé et en services sociaux ainsi que de femmes qui ont vécu des symptômes dépressifs pendant une grossesse.

Une recension systématique de documents présentant des recommandations cliniques a été réalisée. De plus, une revue systématique des études scientifiques a été menée pour évaluer l'innocuité des antidépresseurs pendant la grossesse, à partir de publications qui abordaient les risques obstétricaux, fœtaux, tératogènes, néonataux et les risques sur le neurodéveloppement (54 paramètres d'intérêt différents) associés à l'usage de trois classes de médicaments (ISRS, IRSN, ATC) et de quatre agents pharmacologiques (bupropion, mirtazapine, quétiapine, aripiprazole). Ces études ont été séparées en deux groupes selon le groupe comparateur employé : 1) les études ayant comme groupe comparateur des personnes atteintes d'un trouble dépressif ou d'un trouble de santé mentale (actif ou récent), et 2) les études ayant comme groupe comparateur la population générale ou des personnes sans diagnostic de trouble de santé mentale. Lorsque cela était jugé pertinent et pour faciliter la synthèse des différentes études, la mesure de l'effet combiné regroupant l'ensemble des études a été effectuée. L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques d'intérêt ont été faites sur la base de l'ensemble des données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux, selon les critères de la méthode GRADE.

L'analyse de l'information a été réalisée dans la perspective de contextualisation de la pratique au Québec, et ce, en consultant les différentes parties prenantes suivantes :

- Un comité consultatif a été formé afin de s'assurer de la crédibilité scientifique ainsi que de la pertinence clinique des recommandations issues des travaux. Ce comité était composé de professionnels détenant différentes spécialités et expertises ainsi que de femmes qui avaient vécu des symptômes dépressifs pendant une grossesse. Les recommandations ont été développées en concertation avec les membres du comité consultatif et basées sur la revue de la littérature et leurs connaissances relatives au contexte québécois.
- Des consultations ont également été faites auprès de personnes détenant une expertise ou une expérience pertinente en services sociaux. Les recommandations tiennent compte de l'avis de ces personnes.

Les travaux ont aussi été présentés à un comité délibératif formé des membres du Comité délibératif permanent – modes d'intervention en santé de l'INESSS auquel se sont joints certains membres du Comité délibératif permanent – services sociaux et santé mentale. Les membres de ce comité ont fait part de leurs commentaires concernant, notamment, l'applicabilité et l'acceptabilité de l'outil d'aide à la décision destiné aux cliniciens dans le contexte québécois.

Enfin, la qualité globale et la rigueur des travaux ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt, et le processus de validation des travaux a également inclus une consultation auprès de futurs utilisateurs qui se sont prononcés sur la clarté, la convivialité et l'utilité de l'outil d'aide à la décision destiné aux cliniciens.

2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Cette section présente l'information extraite de la littérature scientifique et des guides de pratique clinique ainsi que l'information contextuelle et le savoir expérimentiel des parties prenantes consultées, qui ont été pris en considération pour répondre aux questions d'évaluation. Au terme de la triangulation des données, l'information et les recommandations cliniques incluses dans les outils cliniques développés sont présentées dans des encadrés bleus et jaunes, respectivement. La description complète des documents retenus est présentée à [l'annexe II](#).

2.1 Généralités

Plusieurs guides de pratiques cliniques (GPC) spécifiques à la périnatalité mentionnent qu'il y a des risques à ne pas traiter un épisode de trouble dépressif caractérisé durant la grossesse, et ce, autant pour la mère que pour l'enfant [COPE, 2023; Hendson *et al.*, 2021; Kaiser Permanente, 2021; Malhi *et al.*, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; MacQueen *et al.*, 2016]. Un guide précise toutefois que les données n'indiquent pas clairement si ces risques sont réduits par un traitement antidépresseur [McAllister-Williams *et al.*, 2017a]. Les risques pour la mère, associés à un épisode de trouble dépressif caractérisé non traité et mentionnés dans les GPC retenus, sont :

- des difficultés relationnelles ou une rupture du réseau social [Ferreira *et al.*, 2013];
- la consommation de substances psychoactives (tabac, alcool, drogues) [Lang *et al.*, 2022; Hendson *et al.*, 2021; Kaiser Permanente, 2021; McAllister-Williams *et al.*, 2017a];
- des difficultés à prendre soin de soi (p. ex. moins bonne alimentation, recherche tardive de soins prénataux, soins anténataux inadéquats) [Kaiser Permanente, 2021; McAllister-Williams *et al.*, 2017a];
- une rechute du trouble dépressif caractérisé (p. ex. s'il y a cessation de la médication) [Hendson *et al.*, 2021; McAllister-Williams *et al.*, 2017a];
- une décompensation psychique [Ferreira *et al.*, 2013];
- un risque de souffrir ultérieurement d'un trouble dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux [Lang *et al.*, 2022; MacQueen *et al.*, 2016];
- un risque de faire une fausse couche [Kaiser Permanente, 2021];
- une altération des fonctions physiques (p. ex. risque de travail prématuré) [Ferreira *et al.*, 2013];
- des complications obstétricales et néonatales [COPE, 2023];
- la persistance du trouble dépressif caractérisé après la grossesse [McAllister-Williams *et al.*, 2017a];

- un plus faible taux d'allaitement [Lang *et al.*, 2022; Hendson *et al.*, 2021];
- des idées suicidaires, le suicide ou l'infanticide [Lang *et al.*, 2022; Malhi *et al.*, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017a].

Quant aux risques pour l'enfant à naître associés à un épisode de trouble dépressif caractérisé non traité chez la mère, les GPC retenus mentionnent les risques suivants :

- des effets indésirables sur le fœtus en raison de l'exposition à des substances psychoactives (tabac, alcool, drogues) [Ferreira *et al.*, 2013];
- un petit poids du fœtus par rapport à l'âge gestationnel [Hendson *et al.*, 2021];
- un faible poids à la naissance [Kaiser Permanente, 2021; UK NSC, 2019; McAllister-Williams *et al.*, 2017a];
- une naissance prématurée [Hendson *et al.*, 2021; Kaiser Permanente, 2021; UK NSC, 2019; McAllister-Williams *et al.*, 2017a].

Plusieurs GPC mentionnent qu'un épisode de trouble dépressif caractérisé non traité peut avoir des répercussions sur les interactions mère-nourrisson, le lien d'attachement et le fonctionnement familial [COPE, 2023; Lang *et al.*, 2022; Hendson *et al.*, 2021; Malhi *et al.*, 2020; UK NSC, 2019; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; MacQueen *et al.*, 2016]. Par extension, ils précisent que cela peut avoir des conséquences sur le développement de l'enfant – p. ex. retard ou trouble du développement cognitif ou langagier, problèmes de santé infantile [Lang *et al.*, 2022; Kaiser Permanente, 2021; Malhi *et al.*, 2020; MacQueen *et al.*, 2016] et d'autres problématiques d'ordre affectif, comportemental, scolaire, neurodéveloppemental – p. ex. trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH) ou de santé mentale durant l'enfance et l'adolescence [Lang *et al.*, 2022; Hendson *et al.*, 2021; Kaiser Permanente, 2021; Malhi *et al.*, 2020; UK NSC, 2019; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; MacQueen *et al.*, 2016].

Les membres du comité consultatif considèrent qu'il est plus pertinent de mentionner dans l'outil les risques suivants : le risque accru de naissance prématurée, de rechute du trouble dépressif, de consommation de substances psychoactives, la difficulté à prendre soin de soi, la difficulté à établir un lien d'attachement parent-enfant et le risque de trouble dépressif chez le partenaire de vie. Ils sont d'avis de ne pas mentionner le « risque d'altération des fonctions physiques » dans l'outil, car le terme est trop vague. Ils mentionnent également que, selon leur expérience, le risque de suicide ou d'infanticide s'inscrit plus largement dans un risque de dangerosité de la personne pour elle-même (p. ex. mutilation) ou pour autrui. Un membre du comité souligne qu'il serait important d'associer un ordre de grandeur aux risques associés à la présence d'un trouble dépressif non traité pendant la grossesse. Les risques mentionnés dans les GPC n'étaient pas chiffrés, mais les références de ces guides ont été consultées.

Une augmentation du risque de prématurité a été rapportée dans plusieurs revues systématiques avec méta-analyse, avec une estimation du risque relatif ou du rapport de cotes variant entre 1,13 et 1,91 [Jarde *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2016; Venkatesh *et al.*, 2016; Malm *et al.*, 2015; Grigoriadis *et al.*, 2013; Grote *et al.*, 2010]. L'INESSS n'a pas évalué la qualité méthodologique de chacune de ces revues systématiques, et leurs

résultats doivent être interprétés avec précaution. Ainsi, compte tenu des imprécisions associées aux estimations rapportées dans les revues systématiques citées par les GPC, l'ensemble des données suggèrent que la fréquence des naissances prématurées pourrait être jusqu'à deux fois plus élevée en présence d'un trouble dépressif caractérisé. À titre de comparaison, pour l'ensemble de la population québécoise, la proportion de naissances vivantes prématurées était de 7,40 % en 2019 et de 7,11 % en 2020, soit généralement moins de 8 % au cours des dernières années, selon le site du ministère de la Santé et des Services sociaux [MSSS, 2023a].

IMPORTANCE DE LA PROBLÉMATIQUE

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

- Environ de 10 à 15 % des femmes vivent un épisode dépressif durant leur grossesse.
- La santé mentale prénatale de la femme enceinte est un facteur prédictif de sa santé mentale postnatale.
- La présence d'un trouble de santé mentale pendant la grossesse est associée à certains risques pour la mère, le fœtus ou le nourrisson :
 - un risque accru de prématurité;
 - la dangerosité potentielle de la personne envers elle-même ou autrui;
 - un risque accru de consommation de substances psychoactives;
 - la difficulté à prendre soin de soi;
 - une difficulté relative au lien d'attachement avec le nourrisson, qui pourrait avoir des conséquences sur le développement de l'enfant;
 - un risque accru de trouble dépressif chez le partenaire de vie.
- L'arrêt du traitement du trouble dépressif caractérisé sévère pendant la grossesse serait associé à un risque accru de rechute pendant et après la grossesse.

Des outils sont disponibles pour favoriser une santé mentale positive en période périnatale, par exemple : [Trousse de soutien Le bien-être en période périnatale](#)

2.2 Dépistage et diagnostic du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse

Les recommandations sur la pertinence du dépistage systématique ou de masse du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse divergent entre les différents GPC retenus. Alors que la US Preventive Services Task Force recommande le dépistage systématique chez la population générale, y compris la femme enceinte, le UK National Screening Committee ne recommande pas de programme de dépistage prénatal systématique des problèmes de santé mentale. Au Canada, l'Association des infirmières et infirmiers de l'Ontario (RNAO) suggère le dépistage systématique du risque de dépression périnatale à l'aide d'un instrument validé dans le cadre des soins prénatals habituels [RNAO, 2018]. Par contre, le groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs déconseille depuis juillet 2022 le dépistage systématique de la dépression durant la grossesse, au moyen de questionnaires – recommandation conditionnelle, données de très faible certitude [Lang *et al.*, 2022]. Il précise toutefois que cette recommandation présuppose que les soins habituels durant la grossesse et la période postnatale incluent une prise en considération minutieuse de l'état de santé mentale et du bien-être des personnes concernées [Lang *et al.*, 2022].

Les membres du comité consultatif soulignent également que le dépistage systématique du trouble dépressif caractérisé en période périnatale est controversé et ne fait pas l'objet d'un consensus. Bien que les membres cliniciens du comité consultatif mentionnent qu'ils questionnent leurs patientes enceintes à propos de leur santé mentale, les patientes partenaires ont souligné que, selon leur expérience, l'approche est variable d'un intervenant à l'autre, que la santé mentale n'est pas toujours abordée pendant le suivi de la grossesse, contrairement à la santé physique, et que certaines femmes enceintes vivent dans le déni de la problématique d'un trouble de santé mentale. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis que l'outil clinique de l'INESSS, sans aborder spécifiquement la notion de dépistage, devrait minimalement souligner l'importance de détecter la souffrance chez la femme enceinte et sensibiliser les utilisateurs à la prévalence relativement fréquente du trouble dépressif caractérisé en période péripartum, si possible à l'aide de données chiffrées. Il est par ailleurs mentionné que, dans d'autres provinces canadiennes, une question spécifique au sujet de la santé mentale est intégrée dans les formulaires OBS-1 à 4 – aussi appelés formulaires AH-266 à AH-269, disponibles sur le site du ministère de la Santé et des Services sociaux. De plus, il est mentionné qu'il pourrait être ardu de trouver directement sur le Web les questionnaires destinés à faciliter le repérage des signes et symptômes dépressifs, et qu'il serait donc important de les mettre en annexe de l'outil de l'INESSS, pour plus de convivialité.

2.2.1 Échelles utilisées pour le repérage

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommande de poser deux questions aux femmes enceintes lors d'une discussion générale sur leur état de santé mentale afin de repérer la présence de symptômes dépressifs. Pour les femmes qui ont répondu positivement à l'une des deux questions, celles à risque de développer un trouble de santé mentale ou en cas de préoccupation clinique, le NICE recommande d'envisager le recours au questionnaire *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) afin de procéder à une évaluation plus approfondie [NICE, 2020]. En Australie, le guide du Centre of Perinatal Excellence (COPE) recommande l'utilisation du questionnaire EPDS pour détecter la présence potentielle d'un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse [COPE, 2023]. Les lignes directrices du RNAO ne suggèrent aucun instrument particulier, mais elles proposent les outils suivants : EPDS, *Beck Depression Inventory* (BDI), *Centre for Epidemiological Studies-Depression Scale* (CES-D), *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), *Postpartum Depression Screening Scale*, *Whooley Scale* [RNAO, 2018]. Seul le guide de Kaiser Permanente recommande l'utilisation du questionnaire *Maternal Mental Health* (MMH) à des moments précis durant la grossesse. Selon ce guide, la passation du questionnaire MMH est particulièrement pertinente auprès des femmes qui ont reçu un diagnostic de trouble dépressif caractérisé.

Les membres du comité sont d'avis que le repérage des symptômes dépressifs, du risque suicidaire et d'infanticide est important. Il est mentionné qu'un outil très sensible mais peu spécifique comme l'EPDS permet de détecter des troubles mentaux en général chez les femmes enceintes, celles qui veulent devenir enceintes ou qui viennent d'accoucher. De plus, les parties prenantes consultées estiment que l'utilisation concomitante des deux outils, soit l'échelle *Patient Health Questionnaire 2 items* (PHQ-2) et le questionnaire EPDS, pourrait être considérée afin de repérer les symptômes dépressifs pendant la grossesse. Toutefois, elles ont spécifié que les versions complètes de ces outils doivent être utilisées pour déterminer le niveau de sévérité du trouble dépressif caractérisé. Par ailleurs, lorsque les membres du comité consultatif ont été interrogés sur la pertinence de recommander l'utilisation d'outils pour évaluer le fonctionnement de la personne, il a été mentionné qu'aucune échelle spécifique ne devrait être recommandée, car il ne serait pas réaliste de demander aux cliniciens de remplir les formulaires de plusieurs échelles. Enfin, il a été précisé que la passation des questionnaires doit être faite dans le contexte d'une discussion sur la santé mentale avec la personne.

PRÉSENTATION CLINIQUE — PARTICULARITÉS PENDANT LA GROSSESSE

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

- Il est important d'être à l'affût des signes et symptômes dépressifs pendant la grossesse, en particulier pour les personnes qui présentent un ou plusieurs des facteurs de risque. Le repérage des symptômes devrait être fait dans le cadre d'une discussion avec la femme enceinte concernant sa santé mentale.
 - L'utilisation du Questionnaire sur la santé du patient (PHQ-2) et de l'échelle de dépression postnatale d'Édimbourg (EPDS) pourrait être considérée afin de repérer les symptômes dépressifs.
 - ! Étant donné que les symptômes d'anxiété sont fréquemment associés au trouble dépressif caractérisé, l'échelle sur le trouble anxieux généralisé (GAD-2) pourrait également être considérée afin de repérer les symptômes anxieux.

2.2.2 Facteurs de risque

Les GPC consultés recensent les mêmes facteurs de risque psychosociaux pour le trouble dépressif caractérisé en période périnatale que pour le trouble dépressif caractérisé chez la population générale – p. ex. statut socio-économique, manque de soutien social, avoir vécu un traumatisme ou un trouble mental, stress familial, etc. [COPE, 2023; Lang *et al.*, 2022; HAS, 2020; Malhi *et al.*, 2020; RNAO, 2018; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; MacQueen *et al.*, 2016]. Un seul GPC mentionne que des facteurs de risque peuvent s'ajouter en période périnatale, notamment la survenue de complications obstétricales, la présence d'un deuil lié à une fausse couche, celle d'un traumatisme associé à la reproduction (p. ex. l'infertilité) ou une grossesse non planifiée [RNAO, 2018]. Enfin, plusieurs GPC en périnatalité recommandent, en présence de facteurs de risque comme la consommation de tabac ou d'alcool ou la violence conjugale, d'offrir de l'éducation et de diriger les femmes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé vers les ressources spécialisées lorsque cela est requis [COPE, 2023; Malhi *et al.*, 2020; NICE, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017a].

Les parties prenantes consultées et engagées dans la prise en charge psychosociale ont par ailleurs proposé de nommer tous les facteurs de risque, y compris ceux non spécifiques à la grossesse, notamment : la consommation de substances psychoactives, les traumatismes dans l'histoire de vie, les antécédents familiaux de problèmes de santé mentale, la monoparentalité ou les événements de vie stressants. De plus, il a été souligné que les préoccupations excessives par rapport à la grossesse (p. ex. contexte de grossesse désirée ou non) peuvent être un facteur de risque important. Les membres du comité consultatif sont favorables à l'inclusion d'une liste des facteurs de risque de trouble dépressif caractérisé périnatal en annexe de l'outil de l'INESSS, qui comprendrait les éléments suivants :

- les antécédents psychiatriques tels qu'une histoire de trouble dépressif caractérisé en période périnatale ou non, d'anxiété anténatale, des traumatismes dans l'histoire de vie et des antécédents familiaux de troubles de santé mentale;
- les antécédents obstétricaux tels qu'un traumatisme associé à la reproduction, des complications obstétricales, une grossesse involontaire, un deuil lié à une complication obstétricale ou des préoccupations excessives liées à la grossesse;
- des facteurs sociaux et économiques tels que de la violence conjugale, un stress socio-économique, un contexte d'immigration, des difficultés familiales, un manque de soutien social.

Les intervenants psychosociaux consultés ont également souligné l'importance de présenter dans l'outil clinique les facteurs de protection tels que la relation de coparentalité positive, l'estime de soi, le partage des responsabilités familiales, les capacités adaptatives des parents, le soutien affectif et social et le maintien de saines habitudes de vie.

FACTEURS DE RISQUE

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DU TROUBLE DÉPRESSIF CARACTÉRISÉ (LISTE NON EXHAUSTIVE)

Antécédents psychiatriques	Antécédents obstétricaux et de reproduction	Facteurs sociaux et économiques
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histoire de trouble dépressif caractérisé (en période périnatale ou non) ▪ Histoire d'anxiété anténatale ▪ Traumatismes dans l'histoire de vie ▪ Antécédents familiaux de troubles de santé mentale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Préoccupations excessives liées à la grossesse ▪ Traumatisme associé à la reproduction (p. ex. infertilité) ▪ Complications obstétricales ▪ Grossesse involontaire ▪ Deuil lié à une complication obstétricale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Violence conjugale ▪ Stress socio-économique ▪ Contexte d'immigration ▪ Difficultés familiales ▪ Manque de soutien social

! En fonction des facteurs de risque présents, des services de soutien en périnatalité (p. ex. Services intégrés en périnatalité et pour la petite enfance [SIPPE], centres de ressources périnatales, cours prénataux, etc.) et d'autres ressources dans la communauté devraient être proposés.

Il existe également des facteurs de protection tels qu'une relation de coparentalité positive, une estime de soi positive, le partage des responsabilités familiales, les capacités adaptatives des parents, le soutien affectif et social et le maintien de saines habitudes de vie.

2.2.3 Prise en charge

Deux GPC recommandent d'orienter la personne vers un service de santé mentale, de préférence un service spécialisé dans la santé mentale périnatale, si elle présente un problème de santé mentale grave, actuel ou passé, et qu'elle envisage une grossesse ou est enceinte au moment de la consultation [NICE, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017a]. En accord avec ces recommandations, les membres du comité consultatif sont d'avis que la consultation d'un collègue expérimenté devrait être considérée si le professionnel de la santé ne se sent pas à l'aise pour gérer la problématique, notamment si la personne présente un problème de santé mentale grave, actuel ou passé, comme des idées suicidaires, un trouble bipolaire, une psychose, de la toxicomanie, de la schizophrénie ou des troubles réfractaires de l'humeur. Les membres du comité consultatif suggèrent d'y ajouter aussi les autres troubles de l'humeur comme la dysthymie ainsi que les troubles anxieux sévères. Il est également souligné que l'outil devrait mentionner la prise en charge attendue de la personne qui présente un danger imminent pour elle-même ou pour les autres.

CONSIDÉRER LA CONSULTATION D'UN COLLÈGUE EXPÉRIMENTÉ

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

- La consultation d'un collègue expérimenté devrait être considérée pour toutes situations où le professionnel se sent moins à l'aise et notamment si la femme enceinte présente un trouble de santé mentale grave (actuelle ou passée), comme :
 - idées suicidaires
 - trouble bipolaire
 - trouble dépressif caractérisé réfractaire
 - psychose
 - schizophrénie
 - toxicomanie
 - autres troubles de l'humeur (p. ex. dysthymie) et troubles anxieux sévères

⚠ En présence de symptômes psychotiques ou d'idées suicidaires avec danger grave et à court terme, orienter immédiatement la personne vers une spécialité ou les services d'urgence.

2.2.4 Diagnostic clinique

Selon les différents guides repérés, le diagnostic du trouble dépressif majeur chez la population générale est posé en fonction des critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth edition (DSM-5) [NICE, 2022; Malhi *et al.*, 2020]. Les critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé chez la femme enceinte ne

diffèrent pas de ceux chez la population générale [APA, 2022]. Certains symptômes physiques ne sont pas nécessairement spécifiques à un épisode dépressif – p. ex. les perturbations du sommeil, l'irritabilité, la baisse de la libido et la fatigue – et peuvent également être associés à la grossesse [APA, 2022; RNAO, 2018; Ferreira *et al.*, 2013]. Le DSM-5 précise que, dans les cas où certains symptômes sont identiques à ceux d'une condition médicale, les cliniciens doivent considérer dans leur évaluation la présence de symptômes non végétatifs de dysphorie, d'anhédonie, de culpabilité ou de dévalorisation, les altérations de la concentration et la présence d'indécision ou d'idées suicidaires. Le guide de Ferreira et coll. (2013) ajoute qu'en période anténatale le degré de dysfonctionnement de la personne et un gain pondéral sous-optimal devraient être pris en considération dans l'évaluation. Dans les guides retenus, aucune distinction n'a été repérée concernant la sévérité du trouble dépressif chez la femme enceinte par rapport à la population générale.

Les membres du comité consultatif estiment que l'outil devrait mentionner seulement les critères diagnostiques spécifiques à la grossesse tels que la culpabilité, la dévalorisation, le désintérêt ou le désinvestissement dans la grossesse. Ils sont également en accord pour dire que l'évaluation clinique d'un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse devrait tenir compte d'un gain pondéral sous-optimal. De plus, l'importance d'éliminer les conditions médicales qui pourraient contribuer aux symptômes dépressifs, comme l'hypothyroïdie et l'anémie, a été soulignée. Bien qu'un bilan, y compris une formule sanguine complète (FSC) et le dosage de l'hormone thyroïdienne (TSH), soit fait en début de grossesse et qu'il ne serait probablement pas pertinent de refaire ce bilan en cas de symptômes dépressifs subséquents, les membres du comité consultatif mentionnent qu'un rappel à ce propos devrait être fait aux cliniciens. Enfin, il a été souligné qu'il serait important de mentionner que la grossesse peut avoir des effets physiques et psychologiques s'apparentant aux symptômes dépressifs.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

- Le diagnostic d'un épisode ou d'un trouble dépressif caractérisé est établi selon les critères du DSM-5-TR.
 - ! La grossesse peut entraîner des changements physiologiques qui peuvent s'apparenter à certains de ces critères. L'évaluation clinique d'un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse devrait aussi considérer le gain pondéral sous-optimal et le désinvestissement par rapport à la grossesse.
- En présence de symptômes dépressifs, les causes physiques possibles devraient être écartées.
 - Cette évaluation peut s'appuyer, au besoin, sur un bilan sanguin récent (y compris FSC et TSH).

- Il est important de questionner la personne à propos de sa consommation d'alcool et de substances psychoactives ainsi que sur ses habitudes de vie.
- La présence d'autres problématiques de santé mentale concomitantes et leur niveau de sévérité devraient être évalués et pris en considération dans la planification du traitement et la surveillance de la réponse thérapeutique.

2.3 Principes de traitement

La majorité des guides (tant chez la population générale que chez la femme enceinte) recommandent soit une intervention psychosociale, une psychothérapie, un traitement médicamenteux ou une combinaison de ces derniers pour le traitement du trouble dépressif caractérisé, en fonction de plusieurs facteurs individuels dont la sévérité de la maladie, la réponse aux traitements antérieurs et les préférences de la personne [COPE, 2023; NICE, 2022; Kaiser Permanente, 2021; HAS, 2020; MSSS, 2020; NICE, 2020; RNAO, 2018; MacQueen *et al.*, 2016]. Par ailleurs, d'autres approches sont également abordées ou recommandées dans plusieurs guides de pratique clinique en ajout au traitement du trouble dépressif caractérisé, soit l'adoption et le maintien de saines habitudes de vie ainsi que l'usage d'approches complémentaires pour réduire le stress et améliorer le bien-être de la personne [COPE, 2023; NICE, 2022; HAS, 2020; Malhi *et al.*, 2020; Parikh *et al.*, 2016].

Plusieurs GPC spécifiques à la période périnatale soulignent que le choix du traitement d'un trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse, qu'il soit pharmacologique, psychothérapeutique ou psychosocial, repose sur une prise de décision partagée découlant d'une discussion avec la femme enceinte sur les avantages et les inconvénients de chaque option de traitement [COPE, 2023; Malhi *et al.*, 2020; NICE, 2020; RNAO, 2018; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; MacQueen *et al.*, 2016]. D'ailleurs, l'importance d'une prise de décision partagée est également soulignée dans plusieurs GPC visant la population générale [NICE, 2022; APA, 2019; Dodd *et al.*, 2018]. De plus, plusieurs GPC suggèrent ou recommandent d'intégrer la famille ou des proches aux discussions pour le choix du traitement et le suivi, si cela est approprié et si la personne y consent [COPE, 2023; MSSS, 2021; HAS, 2020; Malhi *et al.*, 2020; MSSS, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; MacQueen *et al.*, 2016]. De plus, plusieurs des GPC qui traitent de la santé mentale en période anténatale suggèrent que la prise de décision repose sur des discussions avec la femme enceinte à propos des éléments suivants :

- les préférences de la personne et son désir d'allaiter;
- l'incertitude concernant les avantages, les inconvénients et les risques associés à chaque option de traitement pour la femme, le fœtus ou le bébé;
- le risque général de préjudice associé au problème de santé mentale et à l'absence de traitement pour la femme, le fœtus ou le bébé;

- le risque ou les inconvénients pour la femme et le fœtus ou le bébé, et la nécessité d’amorcer un traitement rapidement en raison de l’effet potentiel d’un problème de santé mentale non traité sur le fœtus ou le bébé;
- la possibilité de l’apparition soudaine de symptômes de problèmes de santé mentale chez la femme pendant la grossesse et la période postnatale, en particulier durant les premières semaines après l’accouchement (par exemple, dans les cas de trouble bipolaire) [NICE, 2020; RNAO, 2018; McAllister-Williams *et al.*, 2017a].

Les membres du comité consultatif, en accord avec ces principes, mentionnent qu’il serait pertinent de rappeler les pourcentages d’efficacité du traitement pharmacologique et psychothérapeutique dans l’outil destiné aux cliniciens afin de soutenir ces derniers dans la transmission de l’information, car selon la littérature, les pourcentages d’efficacité des traitements du trouble dépressif caractérisé seraient mal connus des cliniciens. Aucun des GPC retenus ne rapporte les taux de réponse et de rémission associés aux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de cette condition. Selon un guide australien visant la population générale, de récentes méta-analyses en réseau [Cipriani *et al.*, 2018, 2016, 2009] ont montré que tous les antidépresseurs sont efficaces par rapport au placebo et que certains sont plus efficaces que d’autres (études en tête-à-tête) [Malhi *et al.*, 2020]. Or, l’étude la plus récente de Cipriani et coll. (2018) rapporte uniquement les résultats des rapports de cotes, et les résultats sur l’efficacité en valeur absolue n’y sont pas mentionnés. Toujours selon le GPC australien, les résultats de l’étude de Furukawa et ses collaborateurs [2019] et de l’étude Star*D montrent qu’il y aurait un bénéfice supplémentaire associé à l’augmentation des dosages d’ISRS pour la population générale [Gaynes *et al.*, 2009]. D’après les résultats de ces études, le taux de réponse associé à la prise d’un antidépresseur se situerait entre 35 et 47 % et le taux de rémission entre 27 et 33 %. Selon des travaux antérieurs de l’INESSS, le taux de rémission associé aux psychothérapies de haute intensité se situe entre 37 et 56 %, sans égard à la sévérité de la maladie [INESSS, 2018]. Les interventions de haute intensité (p. ex. la psychothérapie, diverses interventions cognitivocomportementales) impliquent des rencontres hebdomadaires en présence d’un professionnel dûment formé selon les standards établis par les autorités [INESSS, 2018]. Dans la mesure où les données sur l’efficacité repérées ne sont pas spécifiques à la population gravide, les membres du comité consultatif sont d’avis que les données pour la population générale peuvent s’appliquer.

Les membres du comité consultatif reconnaissent que les options pharmacologiques et psychologiques montrent une efficacité similaire dans le traitement du trouble dépressif caractérisé modéré à sévère. Par ailleurs, ils précisent que l’importance d’une prise de décision partagée pour le choix du traitement devrait être mise en valeur dans l’outil, de même que l’intégration des partenaires de vie, de la famille et des proches dans ces discussions. Il a également été proposé d’ajouter de l’information supplémentaire dans le but de repérer des problèmes de santé mentale chez le partenaire ou les proches, de favoriser le soutien réciproque entre le partenaire de vie et la personne enceinte et d’encourager le partenaire de vie dans son propre rôle parental. Ce type d’information

pour les proches et la famille d'une personne qui vit avec un problème de santé mentale est déjà présent sur le site Web de la Confédération des associations de proches en santé mentale du Québec (www.capsantementale.ca).

PRINCIPES DE TRAITEMENT

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

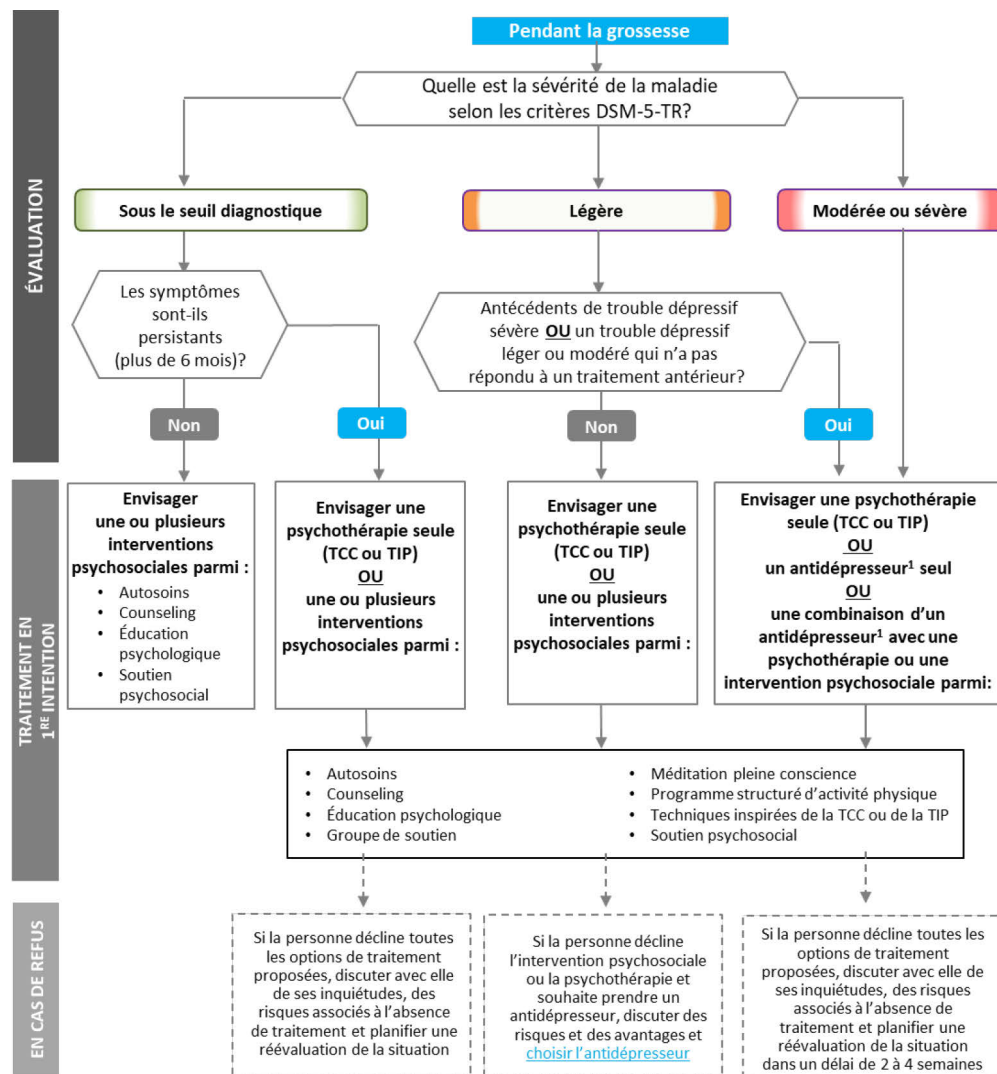
- Le maintien de saines habitudes de vie devrait être encouragé pour favoriser la santé physique et mentale de la personne, particulièrement en ce qui concerne l'hygiène du sommeil, l'activité physique, l'alimentation et la cessation tabagique.
 - Au besoin, la personne peut être orientée vers des ressources communautaires.
- Un traitement devrait être offert à toutes les femmes enceintes qui présentent un trouble dépressif caractérisé. Les options de traitement comprennent :
 - les interventions psychosociales (p. ex. les autosoins, les groupes de soutien et le counseling);
 - la psychothérapie (p. ex. cognitivocomportementale [TCC], interpersonnelle [TIP]);
 - les traitements pharmacologiques.
- Un modèle de soins par étapes, intégrant une gamme de traitements, permet de tenir compte de la sévérité du trouble, des antécédents de traitement et des préférences de la personne.
- Les interventions psychosociales ou la psychothérapie devraient être proposées d'emblée.
- Certains guides de pratique clinique font référence au recours à des approches complémentaires (p. ex. yoga, acupuncture, luminothérapie) en complément aux traitements. Toutefois les données probantes à ce sujet sont souvent très limitées.

❶ Dans la population générale :

- En présence d'un trouble dépressif léger, l'efficacité des traitements pharmacologiques n'est pas supérieure à celle des programmes structurés d'activité physique, des interventions psychosociales ainsi que de la psychothérapie qui ont un effet significatif sur les symptômes dépressifs, le fonctionnement, la qualité de vie et la rémission.
- En présence d'un trouble dépressif modéré ou sévère, l'efficacité de la psychothérapie est similaire à celle des traitements pharmacologiques concernant le taux de réponse et de rémission :
 - La réponse au traitement, définie par une réduction de 50 % des symptômes sur l'échelle d'évaluation, survient chez environ 45 à 60 % des personnes traitées avec l'une ou l'autre des interventions.
 - Environ 30 à 45 % des personnes traitées seront en rémission après 6 à 12 semaines de traitement.
 - La combinaison de la psychothérapie et d'un traitement pharmacologique pourrait entraîner des bénéfices supplémentaires quant à l'amélioration des symptômes, au taux de réponse au traitement, au taux de rémission, à la qualité de vie et au fonctionnement de la personne.

PROCESSUS DÉCISIONNEL POUR L'AMORCE D'UN TRAITEMENT

- Le choix du traitement du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse doit découler d'une discussion avec la femme enceinte concernant ses préférences, les avantages et les inconvénients de chaque option de traitement en fonction de la sévérité de la maladie ainsi que les risques associés à la maladie non traitée ou sous-traitée, pour elle-même et pour l'enfant à naître. L'outil [Trouble dépressif et grossesse — vos options pour un choix de traitement éclairé](#) peut être utilisé pour faciliter la discussion.
- Considérer l'intégration des partenaires de vie, des familles ou des proches dans les discussions.



¹ Pour plus de détails, consulter la section [Processus décisionnel pour le choix de l'agent pharmacologique](#)

TCC : thérapie cognitivocomportementales; TIP : thérapie interpersonnelle.

Afin de faciliter la lecture de l'algorithme, les interventions proposées sont présentées en ordre alphabétique.

2.3.1 Interventions psychosociales et psychothérapeutiques

La majorité des GPC, autant pour la population générale qu'en période périnatale, recommandent d'envisager d'abord une intervention psychosociale ou psychologique pour traiter les symptômes dépressifs et les troubles dépressifs caractérisés d'intensité légère à modérée [COPE, 2023; NICE, 2022; Kaiser Permanente, 2021; MSSS, 2021; HAS, 2020; Malhi *et al.*, 2020; MSSS, 2020; NICE, 2020; APA, 2019; RNAO, 2018; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; MacQueen *et al.*, 2016]. Un GPC mentionne qu'un traitement non pharmacologique doit être privilégié durant la grossesse [HAS, 2020].

Les interventions ou psychothérapies recommandées par les GPC pour traiter le trouble dépressif caractérisé, en période de périnatalité ou pour la population générale, sont :

- a. Les autosoins ou de l'éducation psychologique sur les habitudes de vie et la santé mentale – temps pour soi, sommeil, activité physique, relaxation, soutien par le réseau social, programme d'activité physique, etc. – afin d'augmenter les connaissances et les capacités des personnes à gérer leurs symptômes [COPE, 2023; NICE, 2022; Kaiser Permanente, 2021; MSSS, 2021; HAS, 2020; Malhi *et al.*, 2020; MSSS, 2020; NICE, 2020; RNAO, 2018; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; Parikh *et al.*, 2016];
- b. Les groupes d'entraide et de soutien par les pairs [NICE, 2022; Kaiser Permanente, 2021; MSSS, 2021; 2020];
- c. Une psychothérapie de soutien [HAS, 2020; 2016];
- d. Le counseling [NICE, 2022; MSSS, 2021];
- e. Les interventions de résolution de problèmes ou la thérapie orientée vers les solutions [NICE, 2022; Parikh *et al.*, 2016];
- f. La thérapie cognitivocomportementale (TCC) [COPE, 2023; NICE, 2022; HAS, 2020; Malhi *et al.*, 2020; NICE, 2020; RNAO, 2018; Parikh *et al.*, 2016];
- g. Les interventions qui utilisent des techniques cognitivocomportementales [MSSS, 2021];
- h. Les techniques cognitivocomportementales assistées par les technologies de l'information et des communications [MSSS, 2021; 2020; Parikh *et al.*, 2016];
- i. Les interventions ou thérapies basées sur la pleine conscience [NICE, 2022; Parikh *et al.*, 2016];
- j. La psychothérapie interpersonnelle (TIP) [COPE, 2023; NICE, 2022; MSSS, 2021; HAS, 2020; Malhi *et al.*, 2020; RNAO, 2018; Parikh *et al.*, 2016];
- k. Une psychothérapie psychodynamique [NICE, 2022; HAS, 2020; Parikh *et al.*, 2016];
- l. Les interventions qui utilisent des techniques de psychothérapie psychodynamique brève [MSSS, 2021];
- m. L'activation comportementale [NICE, 2022; MSSS, 2021; Parikh *et al.*, 2016];

n. Une thérapie d'engagement [HAS, 2020; Parikh *et al.*, 2016].

La plupart de ces interventions et psychothérapies peuvent être offertes sous une forme destinée à l'individu ou au groupe.

Parmi les options de traitement des symptômes dépressifs persistants, sous le seuil clinique, et du trouble dépressif caractérisé léger ou modéré, le guide du MSSS recommande un programme structuré d'activités physiques. Le guide précise que ce programme devrait être offert en groupe, généralement sous la forme de trois séances hebdomadaires de durée moyenne (de 24 minutes à 1 heure) se déroulant pendant 10 à 14 semaines (12 semaines en moyenne) [MSSS, 2020]. Les membres du comité consultatif ainsi que les professionnels psychosociaux consultés étaient en accord avec ces recommandations et ont souligné l'importance de l'activité physique en présence d'un trouble dépressif caractérisé.

Parmi les GPC retenus, 9 tiennent compte de la sévérité du trouble dépressif caractérisé dans leurs recommandations. Parmi ces guides, quelques-uns recommandent des interventions structurées comme la TCC ou la TIP spécifiquement pour les troubles dépressifs caractérisés modérés à sévères ou s'il n'y a pas de réponse aux autres interventions pour les troubles légers à modérés [Kaiser Permanente, 2021; MSSS, 2021; HAS, 2020; MSSS, 2020; NICE, 2020]. Les autres GPC retenus recommandent la TCC ou la TIP pour les troubles dépressifs caractérisés légers à modérés ou sans égard au niveau de sévérité du trouble [COPE, 2023; NICE, 2022; Malhi *et al.*, 2020; APA, 2019; UK NSC, 2019; RNAO, 2018; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; Parikh *et al.*, 2016].

Un GPC traitant de la périnatalité recommande d'informer les personnes que les interventions psychologiques sont généralement un complément utile pour le traitement des troubles dépressifs caractérisés modérés, habituellement lorsque la médication est devenue efficace [COPE, 2023]. Le guide du MSSS recommande de proposer du counseling ou des techniques de psychothérapie psychodynamique aux personnes qui présentent un trouble dépressif caractérisé léger ou modéré et qui refusent les traitements de premiers recours, tout en les informant que l'efficacité de ces interventions n'a pas été clairement démontrée [MSSS, 2021]. Enfin, un seul GPC mentionne que les preuves scientifiques sont insuffisantes pour déterminer qu'une approche ou une intervention pourrait être proposée plutôt qu'une autre compte tenu de leur efficacité similaire [APA, 2019].

Certains guides recommandent des interventions de pleine conscience, individuelles ou en groupe, chez les personnes atteintes d'un trouble léger à modéré, comme traitement de deuxième intention ou pour le maintien des acquis chez les personnes qui répondent déjà au traitement avec les antidépresseurs [NICE, 2022; The University of South Florida, 2020; Parikh *et al.*, 2016]. Le guide du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) visant la population générale relève que les interventions de pleine conscience ont des bénéfices cliniques importants et statistiquement significatifs sur la qualité de vie et le fonctionnement social des personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé léger à modéré. D'autres analyses tirées de ce même GPC indiquent que, comparativement au placebo, les interventions de groupe basées sur la méditation pleine

conscience ont des bénéfices cliniquement importants et statistiquement significatifs sur les symptômes dépressifs et la réponse au traitement chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé sévère [NICE, 2022]. Ces données vont dans le même sens que les données publiées par l'INESSS en 2022 [INESSS, 2022]. Cependant, d'autres analyses du GPC relèvent aussi que, bien que les interventions individuelles ou de groupe de pleine conscience aient des effets cliniques importants, elles ne sont pas statistiquement significatives concernant les symptômes dépressifs des personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé léger à modéré [NICE, 2022].

Bien que les membres du comité consultatif soient en accord avec l'ensemble des interventions recommandées dans les GPC retenus, ils soulignent que certaines approches devraient ressortir davantage dans l'outil clinique dans quelques situations, pour éviter de suggérer qu'elles sont toutes sur un pied d'égalité sur le plan de l'efficacité. Par exemple, ils sont d'avis que les psychothérapies, soit la TCC et la TIP, doivent ressortir en priorité dans les options de traitement du trouble dépressif caractérisé sévère. Il a d'ailleurs été proposé par les professionnels consultés engagés dans la prise en charge psychosociale de regrouper les interventions qui concernent des techniques inspirées de la TCC et de la TIP et de procéder à une harmonisation de leur présentation pour en faciliter la lecture. Par ailleurs, ils ont ajouté que l'algorithme ne devrait présenter que l'éventail des possibilités d'intervention qui peuvent être envisagées étant donné que le choix de l'intervention est fait par la personne et le professionnel qui assure son suivi psychosocial ou psychothérapeutique. Il a également été proposé de recourir au soutien psychosocial dans l'algorithme, lequel peut comprendre un accompagnement individuel ou familial qui permet de s'attarder aux facteurs de risque du trouble dépressif caractérisé. Enfin, puisque des membres du comité consultatif se sont interrogés sur la définition des interventions présentées, comme les autosoins, et que les professionnels consultés engagés dans la prise en charge psychosociale ont proposé de regrouper certaines interventions, un glossaire a été ajouté à la fin de l'outil, en annexe. Un lien hypertexte vers la page du MSSS sur les outils numériques et d'autosoins a également été inséré dans l'outil clinique. Cependant, comme la distinction entre les interventions qui nécessitent une psychothérapie et celles qui n'en ont pas besoin est une question complexe dans le cadre légal québécois, il semble approprié que les professionnels se réfèrent à leur code de déontologie pour cette question.

2.3.2 Traitement pharmacologique

Plusieurs guides en périnatalité recommandent, parmi les options de traitement possibles, d'amorcer un traitement pharmacologique chez la femme enceinte lorsque celle-ci présente un trouble dépressif caractérisé modéré à sévère ou lorsque le trouble dépressif caractérisé ne s'est pas amélioré après des interventions non pharmacologiques [Kaiser Permanente, 2021; NICE, 2020; RNAO, 2018; MacQueen *et al.*, 2016]. Le guide du NICE précise toutefois qu'un traitement pharmacologique peut être considéré chez les femmes enceintes en présence d'un épisode de trouble dépressif caractérisé léger et d'une histoire de trouble dépressif caractérisé sévère [NICE, 2020]. De plus, ce guide spécifie que le traitement pharmacologique peut être entrepris chez la femme enceinte seulement si elle comprend les risques associés au médicament et à la santé mentale et qu'elle exprime une préférence pour les médicaments, qu'elle refuse les interventions psychologiques ou que ses symptômes n'ont pas répondu aux interventions psychologiques [NICE, 2020].

Quelques guides recommandent d'amorcer la combinaison d'un médicament avec une intervention non pharmacologique dans le cas d'un épisode de trouble dépressif caractérisé modéré à sévère pendant la grossesse s'il n'y a pas de réponse ou une réponse limitée à une intervention psychologique seulement ou aux médicaments utilisés en monothérapie [Kaiser Permanente, 2021; NICE, 2020; MacQueen *et al.*, 2016]. Un seul guide mentionne que la combinaison de la médication et de la psychothérapie pourrait être plus efficace chez certaines femmes enceintes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé modérément sévère [Kaiser Permanente, 2021].

Seul le guide de l'American Psychological Association [2019] mentionne, pour la population générale, que l'efficacité des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques est similaire ou que les preuves sont insuffisantes pour déterminer qu'un traitement peut être proposé plutôt qu'un autre. Cependant, ces recommandations ne sont pas élaborées selon la sévérité du trouble dépressif caractérisé.

La majorité des GPC s'accordent pour recommander de choisir l'agent pharmacologique en fonction des données sur l'innocuité pendant la grossesse et de la réponse clinique antérieure de la personne [COPE, 2023; Henderson *et al.*, 2021; Kaiser Permanente, 2021; HAS, 2020; NICE, 2020; RNAO, 2018; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; Ferreira *et al.*, 2013]. Deux guides de pratique suggèrent de tenir compte des comorbidités de la femme enceinte, de son histoire obstétricale ainsi que des effets indésirables et des interactions des médicaments dans le choix de l'agent pharmacologique [COPE, 2023; Ferreira *et al.*, 2013].

En accord avec ces recommandations, les membres du comité consultatif précisent que le choix de l'agent pharmacologique ne devrait pas être fondé uniquement sur les « effets secondaires indésirables » des antidépresseurs, mais aussi sur leurs « effets secondaires désirables » – p. ex. la somnolence associée au médicament pour une personne souffrant d'insomnie. De plus, les membres du comité soulignent que le lien entre l'histoire obstétricale de la personne et le choix de l'agent pharmacologique est ambigu. Il a été souligné que les associations entre les agents pharmacologiques et certains

paramètres d'intérêt ne sont pas toujours très robustes dans la littérature et qu'il serait donc pertinent d'englober tous les effets des agents pharmacologiques, tels que le risque d'hémorragie post-partum, d'hypertension gestationnelle et de prééclampsie, dans le profil d'innocuité des antidépresseurs pendant la grossesse. Par conséquent, le terme « histoire obstétricale » n'a pas été retenu dans l'outil clinique.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

- Selon les études menées en dehors du contexte de la grossesse, l'efficacité des différents antidépresseurs est globalement similaire. Le choix de l'agent pharmacologique devrait donc considérer les éléments suivants :
 - la réponse clinique antérieure de la personne;
 - les risques associés aux antidépresseurs pendant la grossesse (voir la section Innocuité des antidépresseurs);
 - les comorbidités de la personne;
 - les effets secondaires désirables et indésirables des antidépresseurs;
 - les interactions médicamenteuses possibles;
 - le passage du médicament dans le lait maternel.
- ❶ La plupart des médicaments antidépresseurs sont présents en faibles concentrations dans le lait maternel et sont compatibles avec l'allaitement.

2.3.2.1 Innocuité des antidépresseurs

L'innocuité des antidépresseurs a été évaluée à partir des données ajustées extraites de 188 études observationnelles qui ont abordé les risques obstétricaux, fœtaux, tératogènes, néonataux et les risques sur le neurodéveloppement de l'enfant. Ces études ont été séparées en deux groupes selon le groupe comparateur employé :

- les études qui avaient comme groupe comparateur des femmes enceintes non exposées à un ou plusieurs antidépresseurs pendant la grossesse, mais avaient reçu un diagnostic de trouble dépressif caractérisé ou d'un autre trouble de santé mentale (actuel ou au cours des trois derniers mois) dans leur dossier médical, ou des femmes enceintes qui avaient été exposées à un ou plusieurs antidépresseurs avant, mais pas pendant la grossesse;
- les études qui avaient comme groupe comparateur des femmes enceintes non exposées à un ou plusieurs antidépresseurs pendant la grossesse, et issues de la population générale ou sans diagnostic de trouble de santé mentale dans leur dossier médical.

Le choix du comparateur permet d'évaluer l'effet de la psychopathologie maternelle, puisque des données scientifiques suggèrent que le trouble dépressif en soi peut entraîner des risques pour la santé de la personne enceinte, du fœtus et du nourrisson. L'association entre l'utilisation d'un dosage plus faible ou plus élevé d'antidépresseurs et les risques pour la mère ou le fœtus n'a pas été analysée dans le cadre des présents travaux. Bien qu'une vingtaine d'études comparant les dosages des antidépresseurs aient été repérées, ces comparaisons comportent de grandes limites méthodologiques en raison, entre autres, de l'absence de consensus parmi les publications sur la définition de doses élevées ou de doses équivalentes d'antidépresseurs et la présence de facteurs de confusion comme la sévérité de la maladie sous-jacente. Lorsque plusieurs résultats étaient rapportés dans les études en fonction du dosage de l'antidépresseur, la dose moyenne a été retenue pour les analyses. Lorsque cela était jugé pertinent et pour faciliter la synthèse des différentes études, la mesure de l'effet combiné regroupant l'ensemble des études a été effectuée. Les données brutes, non appariées et ne tenant compte d'aucun facteur de confusion n'ont pas été retenues pour mesurer l'effet combiné.

2.3.2.1.1 Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

Le résumé des données sur l'innocuité des ISRS pendant la grossesse est présenté au [tableau 1](#). Les analyses complètes des niveaux de certitude de la preuve selon la méthode *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), y compris les études individuelles incluses, sont détaillées pour chaque paramètre de résultat et chaque comparaison à l'annexe F (Tableau F-1) du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024]. Globalement, seulement quelques paramètres de résultats seraient à la hausse de manière statistiquement significative avec l'usage des ISRS pendant la grossesse comparativement à l'absence de traitement pharmacologique d'un trouble dépressif caractérisé actuel ou récent.

Premièrement, une augmentation statistiquement significative du risque **d'hypertension gestationnelle** a été observée entre le groupe exposé aux ISRS et le groupe non exposé aux ISRS, sans distinction selon la présence d'un diagnostic de dépression. Cependant, l'absence de différence statistiquement significative concernant le risque de **prééclampsie** lorsque le groupe exposé est comparé à un groupe de personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression suggère que la différence observée pourrait être expliquée principalement par des événements d'hypertension gestationnelle cliniquement moins significatifs.

Deuxièmement, une augmentation statistiquement significative du risque de **naissance prématurée** avant 37 semaines de gestation a été observée dans le groupe de nourrissons exposés aux ISRS, quel que soit le comparateur employé, lorsqu'un antécédent de prématurité a été considéré comme facteur de confusion. Toutefois, ce résultat n'est pas observé dans l'analyse combinée des études sur la grande prématurité (moins de 32 semaines de gestation). Une diminution statistiquement significative de la moyenne de l'**âge gestationnel** a été observée entre les groupes de nourrissons exposés aux antidépresseurs *in utero* et ceux non exposés dans la population générale.

L'analyse combinée des trois études avec ajustements selon quelques facteurs de confusion montre une diminution de moyenne de l'âge gestationnel de 3,01 jours (IC à 95 % de 1,29 à 4,73 jours) dans le groupe de nourrissons exposés aux antidépresseurs pendant la grossesse comparativement aux nourrissons non exposés. Toutefois, aucune différence statistiquement significative de la moyenne de l'âge gestationnel n'a été observée dans une seule étude dans laquelle le comparateur était composé de mères atteintes d'un trouble de santé mentale.

Troisièmement, une augmentation statistiquement significative a été observée chez les nourrissons exposés aux ISRS *in utero* comparativement aux nourrissons non exposés pour plusieurs paramètres qui pouvaient être associés au système sérotoninergique. Ainsi, les taux de **troubles respiratoires**, de **score Apgar inférieur à 7** à 5 minutes de vie et de **syndrome d'inadaptation néonatale** seraient statistiquement plus élevés chez les nourrissons exposés aux ISRS *in utero* comparativement aux nourrissons non exposés, sans distinction selon la présence d'un diagnostic de trouble de santé mentale chez la mère. De plus, une augmentation des **symptômes liés au tonus musculaire et au système nerveux central** – y compris les convulsions, les troubles de l'état cérébral, l'hyper et hypotonie congénitale – a été observée chez les nourrissons exposés aux ISRS *in utero* comparativement aux nourrissons non exposés dans la population générale. Toutefois, l'ampleur de l'effet sur ces symptômes est incertaine, car les définitions et les codes diagnostiques employés varient d'une étude à l'autre. Par ailleurs, l'absence de comparaison avec les personnes atteintes d'un trouble dépressif sans traitement pharmacologique ne permet pas d'apprécier si les effets observés sur le système nerveux central et le système musculaire sont explicables par la pathologie sous-jacente. Il faut noter qu'aucune augmentation statistiquement significative n'a été observée entre les groupes lorsque seules les **convulsions** étaient analysées, quel que soit le comparateur employé. Une augmentation du **taux d'hospitalisation et d'admission aux soins intensifs** des nouveau-nés a été observée dans le groupe de nourrissons exposés aux ISRS comparativement au groupe de nourrissons non exposés, sans distinction selon la présence d'un diagnostic de trouble de santé mentale chez la mère. Toutefois, les limites importantes des études repérées réduisent la portée des conclusions qui peuvent être tirées, puisque le fait de savoir que le nourrisson a été exposé à un ISRS pourrait avoir engendré un biais en faveur d'une hospitalisation préventive en cas de survenue de problèmes de santé.

Pour certains paramètres d'intérêt, les résultats diffèrent selon le comparateur employé. Ainsi, malgré une différence statistiquement significative observée lorsque la comparaison est faite avec la population générale non exposée aux ISRS pendant la grossesse, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'est observée pour la **prééclampsie**, l'**hémorragie post-partum**, les **avortements spontanés**, l'**hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)**, un **faible poids à la naissance**, le **trouble du spectre de l'autisme (TSA)** et le **trouble de déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)**, le **trouble dépressif caractérisé chez l'enfant** et les **troubles du langage** lorsqu'un comparateur qui tient compte de la psychopathologie maternelle est employé, ce qui suggère que les différences observées

pourraient être expliquées par la pathologie sous-jacente plutôt que par l'exposition à un médicament.

Par ailleurs, les données sur les malformations congénitales chez le fœtus et le nouveau-né ont été analysées pour chaque molécule individuellement afin de mieux apprécier leurs effets distincts. Ainsi, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant le risque de **malformations congénitales majeures** associé à l'usage de la fluoxétine, de la fluvoxamine, de la paroxétine et de la sertraline pendant la grossesse, quel que soit le comparateur employé. Malgré l'hétérogénéité des résultats, une augmentation statistiquement significative du taux de malformations congénitales majeures a été observée avec l'exposition au citalopram comparativement aux nourrissons non exposés, sans distinction relative à la présence d'un diagnostic de dépression. Cette augmentation serait de l'ordre de 2 à 22 événements de plus sur 1 000 grossesses exposées à cette molécule, considérant un risque de base de 3,15 % rapporté dans l'une des études réalisées dans plusieurs pays européens [Furu *et al.*, 2015]. Ce risque de base est comparable à celui observé au Canada, où la prévalence des anomalies congénitales à la naissance se situait entre 3 et 5 % entre 2001 et 2010 (à l'exception du Québec) [ASPC, 2013]. Toutefois, le niveau de certitude de la preuve concernant l'association entre l'usage de citalopram et l'incidence des malformations congénitales majeures a été jugé très faible, car ce résultat n'a pas été observé dans toutes les études repérées et plusieurs facteurs de confusion tels que la prise d'acide folique ou la consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse n'ont pas été pris en considération. Bien qu'il n'y ait pas de démonstration d'un risque accru de malformations congénitales majeures avec l'usage de l'escitalopram pendant la grossesse, une incertitude subsiste en raison de l'absence de comparaison avec un groupe dont les membres auraient reçu un diagnostic de dépression.

Aucune différence statistiquement significative concernant le risque de **malformations cardiaques majeures** n'a été observée avec l'usage du citalopram, de la fluoxétine, de la fluvoxamine, de la paroxétine et de la sertraline, quel que soit le comparateur employé. De plus, aucune différence statistiquement significative relative au risque de malformations cardiaques majeures n'a été observée avec l'usage de l'escitalopram en comparaison avec l'absence d'exposition dans la population générale. Aucune différence statistiquement significative du risque de **toutes malformations cardiaques** (de tous niveaux de sévérité) n'a été observée pour le citalopram, l'escitalopram, la fluvoxamine et la sertraline comparativement à la population générale non exposée à ces agents. Certaines études rapportent une augmentation du taux de malformations cardiaques avec l'exposition à la paroxétine ou à la fluoxétine pendant la grossesse, cependant l'absence de données avec un comparateur qui présente un diagnostic de trouble dépressif laisse planer une incertitude sur ces résultats.

Aucune différence statistiquement significative n'a également été observée concernant plusieurs malformations congénitales spécifiques, à l'exception de l'**anencéphalie** et du **craniorachichisis**, de l'**atrésie de l'œsophage**, de la **craniosynostose**, du **gastroschisis** et des **malformations de la chambre antérieure de l'œil**. Pour ces conditions, une augmentation statistiquement significative est observée dans le groupe de nourrissons exposés à certains ISRS pendant la grossesse comparativement au groupe de nourrissons non exposés – de l'ordre de 1 à 7 événements supplémentaires sur 10 000 expositions. De plus, les données sur les **malformations musculosquelettiques**, le **pied bot**, les **reins kystiques** et les **malformations du système urinaire** montrent une augmentation statistiquement significative de ces malformations congénitales dans le groupe de nourrissons exposés à certains ISRS pendant la grossesse comparativement au groupe de nourrissons non exposés, de l'ordre de 1 à 7 événements supplémentaires sur 1 000 expositions, à l'exception de la paroxétine qui serait associée à une augmentation de la survenue du pied bot chez 1 nourrisson de plus sur 100 expositions.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée avec l'usage d'un ISRS pendant la grossesse, quel que soit le comparateur employé, pour plusieurs paramètres obstétricaux et néonataux, notamment le taux de **convulsions**, de **jaunisse**, d'**hypoglycémie** ou de **difficultés à s'alimenter**. Il faut toutefois noter que le niveau de certitude de la preuve pour ces paramètres a été jugé très faible, voire insuffisant dans certains cas. De plus, malgré une certaine hétérogénéité des résultats, les études de meilleure qualité méthodologique suggèrent que le développement psychomoteur des enfants exposés aux ISRS *in utero* est similaire à celui des enfants non exposés, quelle que soit la psychopathologie maternelle. Ainsi, les données recueillies suggèrent que l'usage des ISRS pendant la grossesse n'a pas d'effet significatif sur la survenue d'un **trouble de la motricité globale et fine**, sur les **fonctions exécutives** et le **quotient intellectuel** des enfants. Enfin, bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée concernant le risque de **mortinaissances** ou de **mortalité néonatale**, le très faible niveau de certitude de la preuve et le manque de données ajustées dans les études qui ont fait une comparaison avec des personnes présentant un trouble dépressif ne permettent pas de conclure à propos de ces paramètres.

Tableau 1 Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité des ISRS pendant la grossesse

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Hypertension gestationnelle (y compris prééclampsie)	Malgré l'hétérogénéité des résultats, l'étude avec le devis de meilleure qualité méthodologique montre une différence statistiquement significative entre les deux groupes RC : 1,16 (1,01 à 1,35)	7 sur 1 000 (4 à 15 sur 1 000) considérant un risque de base de 4,5 %	Très faible	RC (7 études) : 1,55 (1,20 à 2,01)	23 sur 1 000 (9 à 42 sur 1 000) considérant un risque de base de 4,5 %	Très faible
Prééclampsie	Aucune différence statistiquement significative (4 études)	s.o.	Faible	RC (8 études) : 1,35 (1,04 à 1,76)	15 sur 1 000 (2 à 32 sur 1 000) considérant un risque de base de 4,5 %	Très faible
Hémorragie post-partum	Malgré l'hétérogénéité des résultats, le risque d'hémorragie post-partum avec l'usage d'ISRS pendant la grossesse serait similaire au risque de base chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif.	s.o.	Très faible	RC (10 études) : 1,39 (1,19 à 1,62)	18 sur 1 000 (9 à 29 sur 1 000) considérant un risque de base de 5 %	Très faible
Avortement spontané	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Faible	<u>Sous-groupe 20 semaines</u> RC (2 études) : 1,62 (1,35 à 1,95)	61 sur 1 000 (35 à 90 sur 1 000) considérant un risque de base de 12 %	Faible
				RRI (1 étude) : 1,44 (1,01 à 2,05)		
				<u>Sous-groupe 22 semaines</u> RC (2 études) : 1,20 (1,15 à 1,25)	53 sur 1 000 (12 à 126 sur 1 000) considérant un	

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)								
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale				
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
					RRI (1 étude) : 1,27 (1,22 à 1,33)	risque de base de 12 %		
Mortinaissance	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)		s.o.	Très faible	Malgré l'hétérogénéité des résultats, l'étude qui a le devis de meilleure qualité méthodologique ne montre pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (RC : 1,17 [0,96 à 1,41]).	s.o.		Très faible
Mortalité néonatale	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.		Très faible
Toutes malformations congénitales majeures	Citalopram	RC (1 étude) : 1,36 (1,08 à 1,73)	11 sur 1 000 (2 à 22 sur 1 000) considérant un risque de base de 3,15 %	Très faible	Citalopram	RC (2 études) : 1,17 (1,07 à 1,29) DR (1 étude) : 0,40 (- 3,13 à 3,93)	5 sur 1 000* (2 à 9 sur 1 000) considérant un risque de base de 3,15 % * Basé sur le résultat de RC	Très faible
	Fluoxétine Fluvoxamine Paroxétine Sertraline	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Fluoxétine Fluvoxamine Paroxétine Sertraline Escitalopram	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible
	Escitalopram	Données insuffisantes	s.o.	s.o.				
Malformations cardiaques majeures	Citalopram Fluoxétine Fluvoxamine Paroxétine Sertraline	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible	Citalopram Escitalopram Fluoxétine Fluvoxamine Paroxétine Sertraline	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible
	Escitalopram	Données insuffisantes		s.o.				

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)								
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale				
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Toutes malformations cardiaques	Citalopram Escitalopram Fluoxétine Fluvoxamine Paroxétine Sertraline	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Citalopram Escitalopram Fluvoxamine Sertraline	Aucune différence statistiquement significative (4 études)	s.o.	Très faible
					Fluoxétine	RC (3 études) : 1,37 (1,17 à 1,60) DR (1 étude) : 0,08 (- 0,54 à 0,70)	3 sur 1 000* (1 à 4 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,7 % *Basé sur résultat du RC	
					Paroxétine	RC (4 études) : 1,43 (1,17 à 1,76) DR (1 étude) : 0,12 (- 0,38 à 0,62)	3 sur 1 000* (1 à 5 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,7 % *Basé sur le résultat du RC	
Anencéphalie et craniorachischisis	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Paroxétine	RC (1 étude) : 3,08 (1,3 à 7,33)	2 sur 10 000 (0 à 6 sur 10 000) considérant un risque de base de 0,01 %	Très faible
Atrésie de l'œsophage	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	ISRS	RC (2 études) : 1,42 (1,00 à 2,42)	2 sur 10 000 (0 à 7 sur 10 000) considérant un risque de base de 0,05 %	Très faible
					Fluoxétine	RC (1 étude) : 2,19 (1,19 à 4,05)	6 sur 10 000 (0 à 15 sur 10 000)	

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)									
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale					
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	
							considérant un risque de base de 0,05 %		
Atrésie anorectale	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	ISRS	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible	
Craniosynostose	Citalopram	RC (1 étude) : 3,95 (2,08 à 7,52)	3 sur 10 000 (1 à 7 sur 10 000) considérant un risque de base de 0,01 %	Très faible	ISRS	RC (1 étude) : 1,77 (1,39 à 2,26)	1 sur 10 000 (0 à 1 sur 10 000) considérant un risque de base de 0,01 %	Très faible	
					Citalopram	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.		
	Fluoxétine Sertraline	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)			s.o.	Fluoxétine	RC (1 étude) : 1,92 (1,2 à 3,07)		1 sur 10 000 (0 à 1 sur 10 000) considérant un risque de base de 0,01 %
						Sertraline	RC (1 étude) : 1,91 (1,31 à 2,77)		
Gastroschisis	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	ISRS	RC (2 études) : 1,35 (1,01 à 1,81)	1 sur 10 000 (0 à 2 sur 10 000) considérant un risque de base de 0,02 %	Très faible	
	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Paroxétine	RC (1 étude) : 2,91 (1,56 à 5,44)	4 sur 10 000 (1 à 9 sur 10 000) considérant un risque de base de 0,02 %	Très faible	

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)								
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale				
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Glaucome / malformation de la chambre antérieure de l'œil	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Sertraline	RC (1 étude) : 2,79 (1,12 à 6,98)	7 sur 10 000 (0 à 24 sur 10 000) considérant un risque de base de 0,04 %	Très faible
Hypospadias	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Paroxétine	Malgré l'hétérogénéité des résultats, l'étude avec le devis de meilleure qualité méthodologique ne montre pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.	s.o.	Très faible
Malformation / déficience d'un membre	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Fluoxétine	Malgré l'hétérogénéité des résultats, la méta-analyse des deux études ne montre aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.	s.o.	Très faible
Malformations musculosquelettiques	Citalopram	RC (1 étude) : 1,92 (1,4 à 2,62)	5 sur 1 000 (2 à 8 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,5 %	Très faible	Citalopram	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Omphalocèle	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	ISRS	Malgré l'hétérogénéité des résultats, la méta-analyse des deux études ne montre aucune différence	s.o.	Très faible

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)							
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale			
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	
					statistiquement significative entre les deux groupes.		
Pied bot	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	ISRS	RC (3 études) : 1,65 (1,21 à 2,25)	1 sur 1 000 (0 à 2 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,2 %	Très faible
	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Citalopram	RC (3 études) : 1,55 (1,07 à 2,23)	1 sur 1 000 (0 à 2 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,2 %	Très faible
	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Escitalopram	RC (1 étude) : 2,90 (1,10 à 7,20)	4 sur 1 000 (0 à 12 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,2 %	Très faible
	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Paroxétine	RC (2 études) : 5,95 (2,74 à 12,91)	10 sur 1 000 (3 à 23 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,2 %	Très faible
	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Sertraline	RC (3 études) : 1,79 (1,25 à 2,57)	2 sur 1 000 (0 à 3 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,2 %	Très faible
Reins kystiques	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	ISRS	RC (1 étude) : 2,39 (1,09 à 4,54)	7 sur 1 000 (0 à 17 sur 1 000) considérant un	Très faible

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)							
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale			
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	
						risque de base de 0,5 %	
Malformations du système digestif	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Citalopram	Malgré l'hétérogénéité des résultats, la méta-analyse des deux études ne montre aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.	s.o.	Très faible
Malformations du système respiratoire	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Sertraline	Malgré l'hétérogénéité des résultats, la méta-analyse ne montre aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.	s.o.	Très faible
Malformations du système urinaire	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Citalopram	RC (1 étude) : 2,07 (1,1 à 3,92)	5 sur 1 000 (0 à 14 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,5 %	Très faible
Malformations du système urogénital	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	ISRS	Malgré l'hétérogénéité des résultats, la méta-analyse des trois études ne montre aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.	s.o.	Très faible

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Faible	RC (7 études) : 1,41 (1,17 à 1,70) RR (1 étude) : 0,79 (0,07 à 6,89)	1 sur 1 000 (0 à 2 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,3 %	Très faible
Naissance prématurée (< 37 semaines)	Études avec ajustement selon les antécédents de prématurité : RC (2 études) : 2,41 (1,79 à 3,25) Étude excluant les mères avec une histoire d'accouchement prématuré : RRI (1 étude) : 1,76 (1,35 à 2,29)	9 sur 100 (4 à 15 sur 100) considérant un risque de base de 12 %	Moyenne	Études avec ajustement ou critère d'exclusion selon les antécédents de prématurité : RC (6 études) : 2,18 (1,54 à 3,09)	8 sur 100 (4 à 13 sur 100) considérant un risque de base de 8 %	Faible
	Études sans ajustement selon les antécédents de prématurité : Aucune différence statistiquement significative (6 études)	s.o.	Très faible	Études sans ajustement selon les antécédents de prématurité : RC (7 études) : 1,51 (1,24 à 1,84) RR (1 étude) : 1,2 (1,1 à 1,4)	4 sur 100 (2 à 6 sur 100) considérant un risque de base de 8 %	Très faible
Naissance prématurée (entre 32 et 36 semaines)	RC (1 étude) : 0,84 (0,74 à 0,96)	- 8 sur 1 000 (- 13 à - 2 sur 1 000) considérant un risque de base de 5,4 %	Faible	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Faible

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Naissance prématurée (< 34 ou < 32 semaines)	RC (1 étude) : 0,53 (0,35 à 0,80)	- 5 sur 1 000 (- 6 à - 2 sur 1 000) considérant un risque de base de 1 %	Faible	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Âge gestationnel	Aucune différence statistiquement significative par rapport à la moyenne ajustée (1 étude)	s.o.	Très faible	Différence de moyenne ajustée, en jours (3 études) : - 3,01 (- 4,73 à - 1,29)	s.o.	Très faible
Faible poids selon l'âge gestationnel (< 10 ^e percentile)	Aucune différence statistiquement significative (5 études)	s.o.	Faible	RC (3 études) : 1,20 (0,95 à 1,51) RRI (1 étude) : 1,42 (1,20 à 1,68)	38 sur 1 000* (18 à 61 sur 1 000) considérant un risque de base de 9 % *Basé sur le résultat du RRI	Très faible
Faible poids à la naissance (< 2 500 g)	Aucune différence statistiquement significative (4 études)	s.o.	Très faible	RC (3 études) : 0,68 (0,56 à 0,84)	- 9 sur 1 000 (- 13 à - 5 sur 1 000) considérant un risque de base de 3 %	Faible
Score Apgar ≤ 7 à 5 minutes	RC (3 études) : 1,52 (1,17 à 1,98)	15 sur 1 000 (5 à 28 sur 1 000) considérant un risque de base de 3 %	Très faible	RC (5 études) : 1,78 (1,60 à 1,98)	22 sur 1 000 (18 à 28 sur 1 000) considérant un risque de base de 3 %	Très faible
Troubles respiratoires à la naissance	RC (4 études) : 1,40 (1,27 à 1,54)	19 sur 1 000 (13 à 25 sur 1 000) considérant un risque de base de 5 %	Faible	RC (5 études) : 1,61 (1,53 à 1,70)	28 sur 1 000 (25 à 32 sur 1 000) considérant un risque de base de 5 %	Faible

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Assistance respiratoire à la naissance	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (6 études)	s.o.	Très faible
Syndrome d'inadaptation néonatale	RC (1 étude) : 2,51 (1,79 à 3,50)	4 sur 1 000 (2 à 7 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,3 %	Faible	RC (1 étude) : 6,63 (3,09 à 14,2)	19 sur 1 000 (13 à 25 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,3 %	Très faible
Troubles du système nerveux central	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (1 étude) : 1,5 (1,2 à 1,8)	1 sur 1 000 (0 à 2 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,3 %.	Très faible
Convulsions	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (4 études)	s.o.	Très faible
Troubles de la température corporelle	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative basée sur des données brutes	s.o.	Très faible
Symptômes du nourrisson sur le tonus musculaire	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (3 études) : 17,84 (6,22 à 51,18)	39 sur 100 (17 à 64 sur 100) considérant un risque de base de 4 %	Très faible
Difficulté à s'alimenter	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible
Jaunisse	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Hypoglycémie	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Admission à l'hôpital du nouveau-né	RC (2 études) : 1,58 (1,20 à 2,09)	8 sur 100 (3 à 14 sur 100) considérant un risque de base de 20 %.	Très faible	RC (1 étude) : 2,37 (1,76 à 3,19)	17 sur 100 (11 à 24 sur 100) considérant un risque de base de 20 %.	Très faible
Admission aux soins intensifs néonataux ou soins spécialisés	RC (4 études) : 1,63 (1,39 à 1,90)	5 sur 100 (3 à 7 sur 100) considérant un risque de base de 10 %.	Très faible	RC (5 études) : 1,77 (1,35 à 2,31)	6 sur 100 (3 à 10 sur 100) considérant un risque de base de 10 %.	Très faible
Durée du séjour à l'hôpital, aux soins intensifs néonataux ou spécialisés	Aucune différence statistiquement significative du nombre de jours d'hospitalisation (1 étude)	s.o.	Très faible	Hospitalisation > 3 jours : RC (1 étude) : 2,2 (1,34 à 3,59)	43 sur 1 000 (13 à 90 sur 1 000) considérant un risque de base de 4 %	Très faible
	Hospitalisation > 3 jours : RC (1 étude) : 1,93 (1,11 à 3,36)	42 sur 1 000 (5 à 100 sur 1 000) considérant un risque de base de 5 %.				
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Aucune différence statistiquement significative (5 études avec un RC et 4 études avec un RRI)	s.o.	Très faible	RC (8 études) : 1,50 (1,22 à 1,85) RRI (6 études) : 1,39 (1,17 à 1,66)	4 sur 1 000* (2 à 7 sur 1 000) considérant un risque de base de 1 % *Basé sur le résultat du RRI	Très faible
Trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)	Aucune différence statistiquement significative (4 études)	s.o.	Faible	RC (4 études) : 1,20 (0,89 à 1,62) RRI (5 études) : 1,23 (1,12 à 1,35)	7 sur 1 000* (4 à 11 sur 1 000) considérant un risque de base de 3 %	Très faible

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
				Rapport du taux d'incidence (1 étude) : 1,36 (1,25 à 1,49)	*Basé sur le résultat du RRI	
Trouble dépressif chez l'enfant	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible	RRI (1 étude) : 1,55 (1,28 à 1,87) RC (1 étude) : 1,44 (1,15 à 1,80)	4 sur 1 000* (2 à 6 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,7 % *Basé sur le résultat du RRI	Très faible
Développement psychomoteur — langage	Malgré l'hétérogénéité des résultats, l'étude qui a le devis de meilleure qualité méthodologique ne rapporte aucune différence statistique entre le groupe d'enfants exposés aux ISRS <i>in utero</i> comparativement au groupe d'enfants de mères chez qui on a diagnostiqué un trouble psychiatrique sans exposition aux ISRS pendant la grossesse.	s.o.	Très faible	Malgré l'hétérogénéité des résultats, l'étude avec le devis de meilleure qualité rapporte une augmentation statistiquement significative des troubles du langage ou de la parole dans le groupe d'enfants exposés aux ISRS <i>in utero</i> comparativement au groupe d'enfants non exposés (RRI : 1,53 [1,26 à 1,86]).	5 sur 1 000 (3 à 9 sur 1 000) considérant un risque de base de 1 %	Très faible
Développement psychomoteur — motricité globale	L'étude qui a le devis de meilleure qualité ne rapporte aucune différence statistiquement significative dans le développement de la motricité globale évaluée à 19 mois dans le groupe d'enfants exposés aux ISRS <i>in utero</i> comparativement au groupe d'enfants non exposés.	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative basée sur des données brutes ou avec un ajustement limité (10 études)	s.o.	Très faible

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont eu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Développement psychomoteur — motricité fine	Aucune différence statistiquement significative basée sur des données brutes ou avec un ajustement limité (3 études)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative basée sur des données brutes ou un ajustement limité (9 études)	s.o.	Très faible
Fonctions exécutives	Aucune différence statistiquement significative basée sur des données brutes ou avec un ajustement limité (5 études)	s.o.	Très faible	Malgré l'hétérogénéité des résultats parmi les 13 études repérées, les études qui ont un devis de meilleure qualité ne rapportent aucune différence statistique concernant les fonctions exécutives entre le groupe d'enfants exposés aux ISRS et le groupe d'enfants non exposés.	s.o.	Très faible
Quotient intellectuel	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible

Abréviations : RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; RRI = rapport de risque instantané; DR = différence de risque; DI = différence d'incidence; s.o. = sans objet

En résumé...

Bien qu'un biais de confusion résiduel ne puisse être complètement éliminé de ces résultats, y compris dans les études qui tentent de tenir compte de la psychopathologie maternelle, de la polypharmacie, des habitudes de vie et des antécédents médicaux des participants, les publications retenues pour évaluer les risques associés à l'usage de bupropion pendant la grossesse montrent :

- une augmentation statistiquement significative du risque d'hypertension gestationnelle entre le groupe exposé aux ISRS et le groupe non exposé aux ISRS, sans distinction selon la présence d'un diagnostic de dépression (**niveau de certitude de la preuve : de très faible à faible**). Toutefois, aucune différence statistiquement significative du risque de prééclampsie n'a été observée lorsque le groupe comparateur avait une indication clinique pour l'usage d'un antidépresseur (**niveau de certitude de la preuve : faible**);
- une augmentation statistiquement significative du risque de naissance prématurée (moins de 37 semaines) entre le groupe exposé aux ISRS et le groupe non exposé aux ISRS, sans distinction selon la psychopathologie maternelle (**niveau de certitude de la preuve : de faible à moyenne**). Toutefois, le risque de naissance très prématurée (moins de 32 semaines) ne serait pas augmenté dans le groupe exposé comparativement au groupe non exposé aux ISRS pendant la grossesse (**niveau de certitude de la preuve : faible**);
- une augmentation statistiquement significative du risque de score Apgar diminué, de troubles respiratoires, de syndrome d'inadaptation néonatale et d'admission aux soins intensifs spécialisés pour les nourrissons exposés aux ISRS *in utero* comparativement aux nourrissons non exposés (**niveau de certitude de la preuve : de très faible à faible**);
- aucune différence statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures et du risque de malformations cardiaques majeures avec l'usage de la fluoxétine, de la fluvoxamine, de la paroxétine et de la sertraline pendant la grossesse, quel que soit le groupe comparateur utilisé (**niveau de certitude de la preuve : très faible**).
- aucune différence statistiquement significative du risque de toutes malformations cardiaques (quel que soit leur niveau de sévérité) pour le citalopram, l'escitalopram, la fluvoxamine et la sertraline en comparaison avec la population générale non exposée à ces agents (**niveau de certitude de la preuve : très faible**).

- une augmentation du risque de certaines malformations congénitales spécifiques avec l'usage des ISRS toutefois, l'ampleur de cette augmentation est très faible, avec un risque de base minimale variant entre 0,01 et 0,5 % (**niveau de certitude de la preuve : très faible**).
- aucune différence statistiquement significative concernant le risque de convulsions durant les jours qui suivent la naissance, entre les groupes exposés et non exposés aux ISRS pendant la grossesse, sans distinction selon la psychopathologie maternelle (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- aucune différence statistiquement significative concernant le risque d'avortement spontané, d'hémorragie post-partum, de faible poids à la naissance, d'HPPN, de trouble dépressif chez l'enfant, de troubles du langage, de TSA ou de TDAH lorsque le groupe exposé aux ISRS pendant la grossesse est comparé à un groupe non exposé aux ISRS, mais avec un diagnostic de dépression sous-jacent (**niveau de certitude de la preuve : de très faible à faible**);
- aucune différence statistiquement significative concernant le risque de problèmes de développement de la motricité, des fonctions exécutives ou du quotient intellectuel entre les groupes exposés et non exposés aux ISRS pendant la grossesse, malgré la présence d'hétérogénéité des résultats dans les études individuelles (**niveau de certitude de la preuve : de très faible à faible**);
- des données insuffisantes pour évaluer le risque de mortinaissances ou de mortalité néonatale avec l'exposition aux ISRS (**données insuffisantes**).

2.3.2.1.2 Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Le résumé des données sur l'innocuité des IRSN pendant la grossesse est présenté au [tableau 2](#). Les analyses complètes des niveaux de certitude de la preuve selon la méthode *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), y compris les études individuelles incluses, sont détaillées pour chaque paramètre de résultat et chaque comparaison à l'annexe F (Tableau F-2) du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024]. Globalement, une augmentation statistiquement significative entre le groupe de personnes exposées aux IRSN pendant la grossesse et le groupe de personnes non exposées atteintes d'un trouble dépressif a été observée pour seulement quelques paramètres de résultat. Il faut noter que les études qui considéraient l'exposition à toutes les molécules de la classe des IRSN pendant la grossesse rapportent principalement les résultats observés avec l'usage de la venlafaxine. Les résultats concernant la duloxétine proviennent par ailleurs principalement d'études financées par le fabricant du produit. Ainsi, les résultats présentés pour les IRSN doivent être interprétés avec prudence lorsqu'ils sont appliqués

à l'ensemble des médicaments de cette classe. De plus, les limites importantes des études repérées ont mené à un niveau de certitude de la preuve très faible pour tous les paramètres d'intérêt analysés pour cette classe de médicaments.

Tout d'abord, une augmentation du risque d'**hypertension gestationnelle** a été observée dans le groupe de personnes exposées aux IRSN comparativement au groupe de personnes non exposées dans la population générale. Le risque de **prééclampsie** était accru dans le groupe exposé aux IRSN comparativement au groupe non exposé lorsque le comparateur avait reçu un diagnostic de dépression. Bien que ce dernier résultat provienne d'une seule étude et que le niveau de certitude de la preuve associé a été jugé très faible, il semble cohérent avec le mécanisme d'action des IRSN et leurs effets secondaires dans la population générale. Par ailleurs, une augmentation du taux d'**avortements spontanés** a été observée chez les personnes exposées aux IRSN comparativement aux personnes non exposées, sans distinction pour un diagnostic de trouble de santé mentale. Toutefois, la proportion d'avortements spontanés rapportée dans les groupes de personnes non exposées dans ces études (10 à 12 %) est nettement inférieure au risque dans la population générale québécoise selon le site Web du CHU Sainte-Justine (15 à 20 %) [Sylvestre C., 2018]. Par ailleurs, une augmentation du risque d'**hémorragie post-partum** a été observée dans le groupe de personnes exposées aux IRSN comparativement au groupe de personnes non exposées aux antidépresseurs parmi la population générale. Toutefois, l'absence de comparaison avec un groupe compte tenu de la maladie sous-jacente, le petit nombre d'études et la variabilité de l'incidence observée dans le groupe témoin entre les études amènent de l'incertitude concernant ces résultats. Le risque de **naissance prématurée** avant 37 semaines de gestation était augmenté dans le groupe de mères exposées aux IRSN *in utero* comparativement au groupe de mères non exposées, quel que soit le comparateur employé. Par ailleurs, aucune étude repérée n'a pu permettre d'évaluer l'effet de l'usage des IRSN pendant la grossesse sur la grande prématurité (moins de 32 semaines de gestation). Bien qu'une augmentation du risque de **troubles du langage** ait été observée dans le groupe d'enfants exposés aux IRSN *in utero* comparativement aux enfants non exposés, sans distinction selon la présence d'un trouble de santé mentale chez la mère, ces données proviennent d'une seule étude dont l'imprécision suggère que l'effet observé pourrait être négligeable. Les données sur quelques malformations congénitales spécifiques, soit l'**anencéphalie**, la **craniorachischisis**, les **fentes orales**, le **gastroschisis** et les **malformations du système urinaire** montrent une augmentation statistiquement significative de ces malformations congénitales dans le groupe de nourrissons exposés aux IRSN comparativement au groupe de nourrissons non exposés à ces agents dans la population générale. Toutefois, l'augmentation du risque de base associé à ces événements rares serait de l'ordre de 4 à 30 événements de plus sur 10 000 grossesses exposées aux IRSN. Une augmentation du risque de **malformations du système respiratoire** a également été observée avec l'usage de la venlafaxine pendant la grossesse, comparativement à un groupe de personnes non exposées qui avaient reçu un diagnostic de dépression. Ces résultats proviennent toutefois d'une seule étude observationnelle, et l'ampleur de cette augmentation serait de l'ordre de 6 événements de plus sur 1 000 grossesses exposées.

Ensuite, certains résultats diffèrent selon le comparateur employé et, dans certains cas, une différence statistiquement significative entre les groupes est observée uniquement par rapport à la population générale. Parmi ces paramètres, une augmentation statistiquement significative de la proportion de nourrissons atteints de **troubles respiratoires à la naissance** a été observée entre le groupe de nourrissons exposés aux IRSN *in utero* et le groupe de nourrissons non exposés. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsque le groupe comparateur avait été exposé aux IRSN juste avant la grossesse, mais pas pendant la grossesse. Par ailleurs, dans la population générale, une augmentation statistiquement significative de la proportion de nourrissons atteints d'une **jaunisse** ou d'une **hypoglycémie** à la naissance a été observée entre le groupe de nourrissons exposés aux IRSN *in utero* et le groupe de nourrissons non exposés. Toutefois, aucune étude repérée ne confirme ces résultats avec un comparateur qui tient compte de la maladie sous-jacente.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée avec l'usage d'IRSN pendant la grossesse, quel que soit le comparateur, pour l'ensemble des autres paramètres de résultats pour lesquels des données étaient disponibles. Parmi ces paramètres, la proportion de **malformations congénitales majeures** ou de **malformations cardiaques** est similaire entre le groupe de nourrissons exposés aux IRSN *in utero* et le groupe de nourrissons non exposés, sans distinction selon la présence d'un trouble dépressif chez la mère. Aucune différence statistiquement significative de la proportion d'**hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)** n'a été observée dans la population générale entre le groupe de nourrissons exposés aux IRSN *in utero* et le groupe de nourrissons non exposés. Toutefois, aucune donnée ajustée selon les facteurs de confusion, qui aurait évalué la survenue d'HPPN avec un comparateur considérant la maladie sous-jacente, n'a été repérée. Aucune différence statistiquement significative de la proportion de nourrissons de **faible poids pour l'âge gestationnel** ou de **faible poids à la naissance** n'a été observée entre le groupe de nourrissons exposés aux IRSN *in utero* et le groupe de nourrissons non exposés, sans distinction selon la présence d'un trouble dépressif. De plus, aucune différence statistiquement significative d'un **score Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie** et du **taux d'admission aux soins intensifs néonataux** n'a été observée dans la population générale entre le groupe de nourrissons exposés aux IRSN *in utero* et le groupe de nourrissons non exposés. Seuls les résultats sur le score Apgar sont reproduits avec un groupe comparateur optimal dont la maladie sous-jacente est considérée. À long terme, aucune différence statistiquement significative du risque de **trouble du spectre de l'autisme (TSA)** n'a été observée entre le groupe d'enfants exposés aux IRSN *in utero* et le groupe d'enfants non exposés, sans distinction selon la présence d'un trouble dépressif de la mère pendant la grossesse. Malgré l'hétérogénéité des résultats, aucune différence statistiquement significative du rapport de risque instantané n'a été observée pour le **trouble de déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)** entre les groupes d'enfants exposés aux IRSN *in utero* et ceux non exposés, sans distinction selon la présence d'un trouble de santé mentale chez la mère. Aucune différence statistiquement significative relativement au **quotient intellectuel** n'a été observée entre le groupe d'enfants exposés aux IRSN *in utero* et le groupe d'enfants non

exposés dont le parent avait un trouble de santé mentale. Enfin, les données disponibles sur le taux de **mortinaissances** ne suggèrent pas de différence statistiquement significative, mais d'autres études sont nécessaires pour conclure à cet égard. Les données sur la présence d'un diagnostic de **syndrome d'inadaptation néonatale**, d'un **diagnostic en lien avec le système nerveux central**, le **développement de la motricité fine** ou de la **motricité globale**, les **troubles associés aux fonctions exécutives** et la **mortalité néonatale** sont également insuffisantes pour tirer des conclusions.

Tableau 2 Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité des IRSN pendant la grossesse

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Hypertension gestationnelle, y compris la prééclampsie	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (3 études) : 2,30 (1,43 à 3,72)	42 sur 1 000 (14 à 184 sur 1 000) considérant un risque de base de 3,5 %	Très faible
Prééclampsie	RR (1 étude) : 1,52 (1,26 à 1,83)	28 sur 1 000 (14 à 45 sur 1 000) considérant un risque de base de 5,4 %	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Hémorragie post-partum	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (1 étude) : 1,88 (1,53 à 2,30) RR (1 étude) : 1,48 (1,04 à 2,10)	54 sur 1 000 (33 à 78 sur 1 000) considérant un risque de base de 7 % *Basé sur le résultat du RC	Très faible
Avortements spontanés	RR (1 étude) : 1,7 (1,2 à 2,6)	7 sur 100 (2 à 19 sur 100) considérant un risque de base de 10 %	Très faible	RRI (1 étude) : 1,08 (0,89 à 1,31) RC (1 étude) : 2,11 (1,34 à 3,30)	10 sur 100* (3 à 19 sur 100) considérant un risque de base de 12 % *Basé sur le résultat du RC	Très faible
Mortinaissances	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Mortalité néonatale	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)								
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale				
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Toutes malformations congénitales majeures	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)		s.o.	Très faible	Duloxétine	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
					Venlafaxine	Aucune différence statistiquement significative (3 études)		
Malformations cardiaques majeures	Venlafaxine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Venlafaxine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
	IRSN	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)						
Toutes malformations cardiaques	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Duloxétine	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
					Venlafaxine	Aucune différence statistiquement significative (3 études)		
Anencéphalie et craniorachischisis	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	IRSN	RC (1 étude) : 4,55 (1,72 à 12,05)	4 sur 10 000 (0 à 11 sur 10 000) considérant le risque de base de 0,01 %	Très faible
					Venlafaxine	RC (1 étude) : 5,26 (1,96 à 14,12)		

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)								
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale				
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Toutes fentes orales	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	IRSN	RC (1 étude) : 2,35 (1,34 à 4,13)	13 sur 10 000 (3 à 31 sur 10 000) considérant le risque de base de 0,1 %	Très faible
					Venlafaxine	RC (1 étude) : 2,44 (1,33 à 4,49)	14 sur 10 000 (3 à 35 sur 10 000) considérant le risque de base de 0,1 %	
Gastroschisis	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Venlafaxine	RC (1 étude) : 4,71 (1,89 à 11,76)	7 sur 10 000 (2 à 21 sur 10 000) considérant un risque de base de 0,02 %	Très faible
Malformations du système respiratoire	Venlafaxine	RC (1 étude) : 2,17 (1,07 à 4,38)	6 sur 1 000 (0 à 17 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,5 %	Très faible	Données insuffisantes		s.o.	s.o.
Malformations du système urinaire	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Duloxétine	RC (2 études) : 1,65 (1,08 à 2,53)	3 sur 1 000 (0 à 8 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,5 %	Très faible
Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (2 études)		s.o.	Très faible
Naissance prématurée (< 37 semaines)	RC (1 étude) : 2,04 (1,29 à 3,23)		76 sur 1 000 (22 à 148 sur 1 000) considérant un risque de base de 8,7 %	Très faible	RC (3 études) : 1,43 (1,12 à 1,82)		37 sur 1 000 (11 à 68 sur 1 000) considérant un risque de base de 10 %	Très faible

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Naissance prématurée (< 34 ou < 32 semaines)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Faible poids pour l'âge gestationnel (<10 ^e percentile)	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (1 étude sur la venlafaxine) RC (1 étude sur la duloxétine) : 0,64 (0,44 à 0,95)	s.o.	Très faible
Faible poids à la naissance (< 2 500 g)	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible
Score Apgar ≤ 7 à 5 minutes de vie	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Troubles respiratoires à la naissance	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	RC (1 étude) : 1,52 (1,08 à 2,14)	24 sur 1 000 (4 à 51 sur 1 000) considérant un risque de base de 5 %	Très faible
Syndrome d'inadaptation néonatale	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Augmentation statistiquement significative basée sur des données brutes (1 étude)	s.o.	s.o.
Troubles neurologiques à la naissance	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Jaunisse	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (1 étude) : 1,46 (1,04 à 2,05)	17 sur 1 000 (2 à 15 sur 1 000) considérant un risque de base de 4 %	Très faible
Hypoglycémie	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (1 étude) : 1,72 (1,22 à 2,43)	21 sur 1 000 (6 à 40 sur 1 000)	Très faible

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
					considérant un risque de base de 3 %	
Admission aux soins intensifs néonataux ou soins spécialisés	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (7 études)	s.o.	Très faible
Trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)	Malgré l'hétérogénéité des résultats, l'étude qui a le devis méthodologique de meilleure qualité ne montre aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (4 études)	s.o.	Très faible
Troubles du langage	RRI (1 étude) : 1,27 (1,11 à 1,46)	8 sur 1 000 (3 à 14 sur 1 000) considérant un risque de base de 3 %	Très faible	RRI (1 étude) : 1,23 (1,09 à 1,39)	5 sur 1 000 (2 à 8 sur 1 000) considérant un risque de base de 2 %	Très faible
Quotient intellectuel	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Diminution statistiquement significative (1 étude, $p \leq 0,001$)	s.o.	Très faible

Abréviations : RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; RRI = rapport de risque instantané; s.o. = sans objet.

En résumé...

Bien qu'un biais de confusion résiduel ne puisse être complètement éliminé de ces résultats, y compris dans les études qui tentent de tenir compte de la psychopathologie maternelle, de la polypharmacie, des habitudes de vie et des antécédents médicaux des participants, les publications retenues pour évaluer les risques associés à l'usage d'IRSN pendant la grossesse montrent :

- une augmentation statistiquement significative du risque de prééclampsie entre le groupe de personnes exposées aux IRSN pendant la grossesse et le groupe de personnes non exposées, mais avec un diagnostic de dépression (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané entre le groupe de personnes exposées aux IRSN pendant la grossesse et le groupe de personnes non exposées, sans distinction selon le comparateur employé (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- une augmentation statistiquement significative du risque de naissance prématurée avant 37 semaines de gestation dans le groupe de nourrissons exposés aux IRSN *in utero* comparativement au groupe de nourrissons non exposés, sans distinction selon le comparateur employé (**niveau de certitude de la preuve : très faible**). Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'usage des IRSN pendant la grossesse sur la grande prématurité à moins de 32 semaines de gestation (**données insuffisantes**);
- une augmentation du risque de troubles du langage dans le groupe d'enfants exposés aux IRSN pendant la grossesse, sans distinction selon le comparateur employé (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- une augmentation du risque d'hémorragie post-partum dans le groupe de personnes exposées aux IRSN comparativement au groupe de personnes non exposées parmi la population générale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**). Les données sont toutefois insuffisantes pour vérifier ce résultat en comparaison avec des femmes qui ont reçu un diagnostic de trouble dépressif caractérisé, mais non exposées aux IRSN;
- aucune différence statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures, de malformations cardiaques, du risque de score Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie, de TSA et de TDAH entre le groupe de nourrissons exposés aux IRSN *in utero* et le groupe de nourrissons non exposés, sans distinction relativement à la

présence d'un trouble dépressif chez la mère (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);

- aucune différence statistiquement significative du risque d'admission aux soins intensifs néonataux n'a été observée entre le groupe d'enfants exposés aux IRSN *in utero* et le groupe d'enfants non exposés, parmi la population générale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- aucune différence statistiquement significative du quotient intellectuel n'a été observée entre le groupe d'enfants exposés aux IRSN *in utero* et le groupe d'enfants non exposés aux antidépresseurs, mais dont la mère avait un diagnostic de trouble de santé mentale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- des données insuffisantes pour évaluer le risque de mortinaissances, de mortalité néonatale, de problèmes de développement de la motricité fine ou globale ou de problèmes associés aux fonctions exécutives avec l'exposition aux IRSN pendant la grossesse (**données insuffisantes**).

2.3.2.1.3 Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Le résumé des données sur l'innocuité des ATC pendant la grossesse est présenté au [tableau 3](#). Les analyses complètes des niveaux de certitude de la preuve selon la méthode *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), y compris les études individuelles incluses, sont détaillées pour chaque paramètre de résultat et chaque comparaison à l'annexe F (Tableau F-3) du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024]. L'incidence de la plupart des paramètres analysés est similaire entre les groupes exposés et non exposés aux ATC pendant la grossesse. Cependant, le niveau de certitude de la preuve est très faible étant donné plusieurs limites identifiées dans les études, notamment le faible nombre de participants. Par ailleurs, bien qu'une augmentation statistiquement significative ait été observée pour quelques paramètres de résultats en comparaison avec la population générale pendant la grossesse, il faut noter que les ATC sont généralement utilisés en deuxième intention de traitement, dans les cas de troubles plus sévères ou réfractaires, ce qui peut engendrer un risque de biais important.

Une augmentation statistiquement significative a été observée avec l'usage d'ATC pendant la grossesse pour les paramètres de **naissances prématurées**, de diagnostic relatif au **système nerveux central**, de **jaunisse** et d'**hypoglycémie** à la naissance en comparaison avec la population générale. Toutefois, aucun résultat n'était disponible en comparaison avec des femmes enceintes qui présentent un trouble de santé mentale, ce qui limite les conclusions qui peuvent en être tirées, un biais de confusion résiduel important lié à la psychopathologie maternelle sous-jacente ne pouvant être éliminé.

Certaines données indiquent une augmentation du risque de **malformation cardiaque de toute sévérité**, de **malformations de l'œil, de l'oreille, du visage, du cou ou du système digestif**, toutefois elles proviennent d'une seule étude observationnelle qui comporte certaines limitations méthodologiques importantes – p. ex. aucun ajustement selon la prise d'acide folique pendant la grossesse – et dont l'intervalle de confiance, très près de la valeur 1, suggère que l'ampleur de l'effet pourrait être négligeable. Par ailleurs, une proportion plus élevée de **troubles respiratoires** a été observée dans le groupe de nourrissons exposés aux ATC comparativement au groupe de nourrissons non exposés dans la population générale. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsque le groupe comparateur avait une histoire de trouble de santé mentale. Des niveaux de risque comparables sont rapportés entre les groupes exposés aux ATC pendant la grossesse et les groupes non exposés issus de la population générale concernant les **anomalies motrices** et les problèmes des **fonctions exécutives**. Bien que globalement rassurantes, ces données sont associées à un très faible niveau de certitude de la preuve. Enfin, des résultats contradictoires ont été observés pour l'association entre l'usage des ATC et le risque de **trouble du spectre de l'autisme (TSA)**. Une augmentation statistiquement significative du rapport de cotes de TSA a été observée entre le groupe exposé à la clomipramine ou aux ATC comparativement au groupe non exposé à cet antidépresseur, sans distinction selon la présence d'un trouble dépressif chez la mère. Toutefois, aucune différence statistiquement significative du rapport de risque instantané de TSA n'a été observée entre le groupe d'enfants exposés aux ATC *in utero* et le groupe d'enfants non exposés, quel que soit le comparateur employé.

Finalement, aucune différence statistiquement significative concernant le risque de **hypertension gestationnelle**, de **prééclampsie** ou d'**avortement spontané** n'a été observée entre le groupe de personnes exposées aux ATC pendant la grossesse et le groupe de personnes non exposées, sans distinction selon la présence d'un trouble dépressif. Aucune différence statistiquement significative du taux de **malformations congénitales majeures** et de **malformations cardiaques majeures**, de nourrissons avec un **faible poids pour l'âge gestationnel** ou de **faible poids à la naissance** ou ayant un **score Apgar inférieur à 7** à 5 minutes de vie n'a été observée dans le groupe de nourrissons exposés aux ATC *in utero* comparativement au groupe de nourrissons non exposés, sans distinction relative à la présence d'un trouble de santé mentale chez la mère. Aucune différence statistiquement significative de la proportion d'enfants ayant un **trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)** ou un **trouble du langage** n'a été observée entre le groupe de personnes exposées aux ATC pendant la grossesse et le groupe de personnes non exposées, sans distinction selon la présence d'un trouble de santé mentale. Les données étaient toutefois insuffisantes pour évaluer le risque de **mortinaissances**, de **mortalité néonatale**, d'**hémorragie post-partum**, d'**hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né**, de **convulsions**, de **troubles de la température corporelle**, de **troubles de l'alimentation** chez le nourrisson et d'**admission aux soins intensifs** associé à l'usage d'ATC pendant la grossesse.

Tableau 3 Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité des ATC pendant la grossesse

Antidépresseurs tricycliques (ATC)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Hypertension gestationnelle	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible
Prééclampsie	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible
Hémorragie post-partum	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Avortements spontanés	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Mortinaissances	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Mortalité néonatale	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Toutes malformations congénitales majeures	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (4 études)	s.o.	Très faible
Malformations cardiaques majeures	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Toutes malformations cardiaques	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (1 étude) : 1,63 (1,12 à 2,36)	6 sur 1 000 (1 à 13 sur 1 000) considérant un risque de base de 1 %.	Très faible
Malformations de l'œil, de l'oreille, du visage et du cou	RC (1 étude) : 2,45 (1,05 à 5,72)	3 sur 1 000 (0 à 9 sur 1 000) considérant un	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible

Antidépresseurs tricycliques (ATC)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
		risque de base de 0,2 %.				
Malformations du système digestif	RC (1 étude) : 2,55 (1,40 à 4,66)	2 sur 1 000 (0 à 4 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,1 %.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative	s.o.	Très faible
Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Naissance prématurée (< 37 semaines)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (1 étude) : 2,36 (1,89 à 2,94)	6 sur 100 (4 à 8 sur 100) considérant un risque de base de 5 %.	Très faible
Faible poids pour l'âge gestationnel (< 10 ^e percentile)	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Faible poids à la naissance (< 2 500 g)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Score Apgar ≤ 7 à 5 minutes de vie	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Troubles respiratoires à la naissance	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	RC (1 étude) : 2,50 (1,99 à 3,14)	7 sur 100 (4 à 9 sur 100) considérant un risque de base de 5 %.	Très faible
Troubles associés au système nerveux central (SNC) à la naissance	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RR (1 étude) : 2,92 (1,73 à 4,61)	13 sur 1 000 (5 à 25 sur 1 000) considérant un	Très faible

Antidépresseurs tricycliques (ATC)						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
					risque de base de 0,7 %.	
Convulsions	Données insuffisantes Un seul événement dans le groupe exposé et aucun événement dans le groupe témoin (1 étude)	s.o.	s.o.	Données insuffisantes Aucun événement dans le groupe témoin (1 étude)	s.o.	s.o.
Troubles de la température corporelle	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Anomalies motrices	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Difficulté à s'alimenter	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Jaunisse	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RR (1 étude) : 1,39 (1,03 à 1,88)	16 sur 1 000 (1 à 35 sur 1 000) considérant un risque de base de 4 %.	Très faible
Hypoglycémie	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RR (1 étude) : 1,83 (1,38 à 2,44)	3 sur 100 (1 à 4 sur 100) considérant un risque de base de 3 %.	Très faible
Admission aux soins intensifs néonataux ou soins spécialisés	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.

Antidépresseurs tricycliques (ATC)							
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale			
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Clomipramine	RC (1 étude) : 1,76 (1,01 à 3,05)	7 sur 1 000 (0 à 20 sur 1 000) considérant un risque de base de 1 %.	Très faible	Aucune différence statistiquement significative (RRI, 3 études)	8 sur 1 000* (5 à 12 sur 1 000) considérant un risque de base de 1 %.	Très faible
	ATC	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.		RC (3 études) : 1,84 (1,53 à 2,22)	*Calculé sur le résultat de RC	
Trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)		s.o.	Faible	Aucune différence statistiquement significative (3 études avec RRI et 2 études avec RC)	s.o.	Très faible
Trouble du langage	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)		s.o.	Faible	Aucune différence statistiquement significative (3 études)	s.o.	Très faible
Fonctions exécutives	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible

Abréviations : RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; RRI = rapport de risque instantané; s.o. = sans objet.

En résumé...

Les ATC sont généralement prescrits pour le traitement des troubles plus sévères ou réfractaires, ce qui peut engendrer un risque de biais important. Bien qu'un biais de confusion résiduel ne puisse être complètement éliminé de ces résultats (y compris dans les études qui tentent de tenir compte de la psychopathologie maternelle, la polypharmacie, les habitudes de vie et les antécédents médicaux des participants), les publications retenues pour évaluer les risques associés à l'usage d'ATC pendant la grossesse montrent :

- une augmentation du risque de naissance prématurée, de diagnostic relatif au système nerveux central, de jaunisse et d'hypoglycémie dans le groupe de nourrissons exposés aux ATC *in utero* comparativement au groupe de nourrissons non exposés issu de la population générale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**). Toutefois, les données sont insuffisantes pour conclure lorsque le comparateur tient compte de la maladie sous-jacente;
- une augmentation de la proportion de malformations cardiaques de toute sévérité dans le groupe de nourrissons exposés aux ATC *in utero* comparativement au groupe de nourrissons non exposés (**niveau de certitude de la preuve : très faible**). Toutefois, aucune différence statistiquement significative de la proportion de malformations cardiaques majeures n'a été observée avec l'usage des ATC pendant la grossesse, quel que soit le comparateur employé (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- une augmentation de la proportion de malformations de l'œil, de l'oreille, du visage, du cou ou du système digestif a été observée, quel que soit le comparateur employé (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- une augmentation des troubles respiratoires dans le groupe exposé aux ATC pendant la grossesse comparativement au groupe non exposé issu de la population générale; toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsque le groupe comparateur tenait compte de la maladie sous-jacente (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- aucune différence statistiquement significative du risque de TSA, quel que soit le comparateur employé, selon les études qui rapportent un rapport de risque instantané (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);

- aucune différence statistiquement significative du risque d'hypertension gestationnelle, de prééclampsie, d'avortement spontané, de malformations congénitales majeures, de faible poids à la naissance, de score Apgar diminué, de TDAH ou de troubles du langage entre le groupe de personnes exposées aux ATC pendant la grossesse et le groupe de personnes non exposées, avec ou sans trouble dépressif (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- aucune différence statistiquement significative du risque d'anomalies motrices ou de problèmes des fonctions exécutives entre le groupe de personnes exposées aux ATC pendant la grossesse et le groupe de personnes non exposées issues de la population générale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- des données insuffisantes pour évaluer le risque de mortinaissances, de mortalité néonatale, d'hémorragie post-partum, d'HPPN, de convulsions, de troubles de la température corporelle, de difficultés à s'alimenter chez le nourrisson et d'admission aux soins intensifs associés à l'usage d'ATC pendant la grossesse.

2.3.2.1.4 Bupropion

Le résumé des données sur l'innocuité du bupropion pendant la grossesse est présenté au [tableau 4](#). Les analyses complètes des niveaux de certitude de la preuve selon la méthode *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), y compris les études individuelles incluses, sont détaillées pour chaque paramètre de résultat et chaque comparaison à l'annexe F (Tableau F-3) du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024]. Seulement une dizaine d'études ont été retenues pour évaluer les effets du bupropion pendant la grossesse. Ces études n'ont apprécié qu'une dizaine de paramètres d'intérêt et, par conséquent, elles demeurent très limitées pour évaluer l'innocuité globale de l'usage du bupropion pendant la grossesse.

Bien qu'une augmentation statistiquement significative du risque de **trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)** ait été observée entre le groupe de personnes exposées au bupropion et le groupe de personnes non exposées pendant la grossesse, sans distinction selon la présence d'un trouble psychiatrique chez la mère, il faut noter que le bupropion est aussi utilisé dans le traitement du TDAH, ce qui peut introduire un biais dans ces résultats. Une augmentation de la proportion de diagnostics de TDAH a tout de même été observée dans l'étude avec le devis de meilleure qualité méthodologique, qui tient compte de l'indication du bupropion (y compris le TDAH) et de la médication concomitante (y compris la prise de psychostimulants) à l'aide d'un appariement par score de propension. Cette même étude montre une augmentation statistiquement significative du risque de **troubles du langage** dans le groupe d'enfants exposés au bupropion *in utero* comparativement au groupe d'enfants non exposés, sans distinction selon la présence d'un trouble psychiatrique chez la mère. L'ampleur de cette

augmentation est toutefois très faible, car la borne inférieure de l'intervalle de confiance est très près de la valeur 1 et se traduit par environ 2 cas de trouble du langage de plus sur 1 000 expositions au bupropion pendant la grossesse comparativement à la population générale. Par ailleurs, une étude montre un risque significativement plus élevé d'une malformation congénitale nommée « **hernie du diaphragme** » dans le groupe exposé au bupropion comparativement au groupe non exposé dans la population générale. Toutefois, les données sur l'incidence de **toutes malformations congénitales** associées à l'usage du bupropion sont insuffisantes pour conclure. Une diminution statistiquement significative de la proportion de nourrissons **admis aux soins intensifs** a été observée dans le groupe exposé au bupropion comparativement au groupe non exposé issu de la population générale. Ce résultat provient toutefois d'une seule étude observationnelle qui comporte plusieurs limites méthodologiques, dont l'absence d'ajustement selon la prématurité, la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances, ce qui réduit fortement le niveau de certitude de la preuve.

Aucune différence statistiquement significative du risque de **prééclampsie**, de **malformations cardiaques** (majeures ou non), de **syndrome d'abstinence à la naissance** et de **trouble du spectre de l'autisme (TSA)** n'a été observée entre le groupe de personnes exposées au bupropion et le groupe de personnes non exposées à ce médicament lorsque la mère avait reçu un diagnostic de dépression. Toutefois, le résultat provient d'une seule étude observationnelle et doit être interprété avec prudence.

Bien que certaines données sur les paramètres de **faible poids pour l'âge gestationnel** ou de **faible poids à la naissance** chez la population exposée au bupropion pendant la grossesse soient rassurantes, l'absence de comparaison avec un groupe qui aurait tenu compte de la maladie sous-jacente ainsi que le petit nombre d'études et de personnes exposées au bupropion entachent d'incertitude ces résultats. De plus, les données sont insuffisantes pour évaluer l'association entre l'usage de bupropion *in utero* et plusieurs événements d'importance, soit l'incidence de l'**hypertension gestationnelle**, d'**hémorragies post-partum**, d'**avortements spontanés**, de **mortinaissances**, de **mortalité néonatale**, de **malformations congénitales majeures**, d'**hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)**, de **naissances prématurées**, de **score Apgar diminué** et de **troubles respiratoires, digestifs ou neurologiques** du nourrisson.

Tableau 4 Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité du bupropion pendant la grossesse

Bupropion						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Hypertension gestationnelle	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Prééclampsie	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Hémorragie post-partum	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Avortements spontanés	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Mortinaissances	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Mortalité néonatale	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Toutes malformations congénitales majeures	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucun événement dans le groupe exposé au bupropion et seulement 2 événements dans le groupe témoin (1 étude)	s.o.	s.o.
Malformations cardiaques majeures	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Toutes malformations cardiaques	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Hernie du diaphragme	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (1 étude) : 2,77 (1,34 à 5,71)	5 sur 1 000 (1 à 14 sur 1 000) considérant un risque de base de 0,3 %.	Très faible

Bupropion						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Naissance prématurée (< 37 semaines)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Faible poids pour l'âge gestationnel (< 10 ^e percentile)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Faible poids à la naissance (< 2500 g)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Score Apgar ≤ 7 à 5 minutes de vie	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Troubles respiratoires, neurologiques, digestifs et autres à la naissance	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Syndrome d'abstinence à la naissance	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Faible
Admission aux soins intensifs néonataux ou soins spécialisés	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	RC (1 étude) : 0,43 (0,21 à 0,91)	- 5 sur 100 (- 8 à - 1 sur 100) considérant un risque de base de 10 %	Très faible
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Faible	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)	RRI (1 étude) : 1,17 (1,06 à 1,28)	5 sur 1 000 (2 à 8 sur 1 000) considérant un	Faible	L'étude avec le devis méthodologique de meilleure qualité montre un RC de 1,34 (1,24 à 1,44).	6 sur 1 000 (4 à 7 sur 1 000) considérant un	Très faible

Bupropion						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
		risque de base de 3 %		RC (1 étude) : 3,63 (1,20 à 11,04)	risque de base de 3 %	
Troubles du langage	RRI (1 étude) : 1,13 (1,02 à 1,25)	4 sur 1 000 (1 à 8 sur 1 000) considérant un risque de base de 3 %	Faible	RRI (1 étude) : 1,11 (1,02 à 1,20)	2 sur 1 000 (0 à 4 sur 1 000) considérant un risque de base de 2,2 %	Très faible

Abréviations : RC = rapport de cotes; RRI = rapport de risque instantané; s.o. = sans objet.

En résumé...

Bien qu'un biais de confusion résiduel ne puisse être complètement éliminé de ces résultats, y compris dans les études qui tentent de tenir compte de la psychopathologie maternelle, de la polypharmacie, des habitudes de vie et des antécédents médicaux des participants, les publications retenues pour évaluer les risques associés à l'usage de bupropion pendant la grossesse montrent :

- une augmentation statistiquement significative du risque de TDAH et de troubles du langage comparativement aux personnes non exposées pendant la grossesse, sans distinction relative à un trouble psychiatrique chez la mère (**niveau de certitude de la preuve : très faible**). Toutefois, il faut noter que le bupropion est aussi utilisé dans le traitement du TDAH, ce qui peut introduire un biais dans ces résultats;
- un risque accru de hernie du diaphragme chez les nourrissons exposés comparativement aux nourrissons non exposés au bupropion, mais dont la mère avait reçu un diagnostic de dépression (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- un risque de prééclampsie, de malformations cardiaques, de syndrome d'abstinence à la naissance et de TSA comparable à celui des personnes non exposées, avec un trouble de santé mentale sous-jacent (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- un risque de faible poids à la naissance ou de faible poids pour l'âge gestationnel comparable à celui des personnes non exposées parmi la population générale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- une diminution de la proportion de nourrissons admis aux soins intensifs; toutefois, il faut noter que ces données ne tiennent pas compte de l'influence de plusieurs facteurs de confusion non négligeables (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- des données insuffisantes pour évaluer l'incidence de l'hypertension gestationnelle, de l'hémorragie post-partum, d'avortements spontanés, de mortinaissance, de mortalité néonatale, de malformations congénitales majeures, d'HPPN, de prématurité, de score Apgar diminué, de troubles respiratoires, digestifs ou neurologiques du nourrisson chez la population exposée au bupropion pendant la grossesse (**données insuffisantes**).

2.3.2.1.5 Mirtazapine

Le résumé des données sur l'innocuité des IRSN pendant la grossesse est présenté au [tableau 5](#). Les analyses complètes des niveaux de certitude de la preuve selon la méthode *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), y compris les études individuelles incluses, sont détaillées pour chaque paramètre de résultat et chaque comparaison à l'annexe F (Tableau F-3) du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024]. Seulement une dizaine d'études ont été retenues, qui ont évalué les effets de la mirtazapine pendant la grossesse. Ces études n'ont employé qu'une dizaine de paramètres d'intérêt, et une seule étude a présenté des données permettant de tenir compte, du moins en partie, de la psychopathologie maternelle, soit en comparant les données à celles obtenues chez des femmes enceintes dépressives ou atteintes d'un problème de santé mentale. Par conséquent, les données sont très limitées pour évaluer l'innocuité globale de l'usage de la mirtazapine pendant la grossesse.

Aucune différence statistiquement significative du taux de **prééclampsie** n'a été observée entre le groupe de personnes exposées à la mirtazapine pendant la grossesse et le groupe de personnes dépressives non exposées. Aucune différence statistiquement significative n'a également été observée entre le groupe de personnes exposées à la mirtazapine pendant la grossesse et le groupe de personnes non exposées dans la population générale pour ce qui est du risque d'**avortement spontané**, de **mortinaissance**, de **mortalité néonatale**, de **malformations congénitales majeures** ou de **malformations cardiaques majeures**, de **naissance prématurée**, de **trouble du spectre de l'autisme (TSA)** et de **trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)**. Cependant, l'absence de résultats avec un groupe comparateur qui aurait tenu compte de la psychopathologie maternelle réduit considérablement la portée de ces constats.

Aucune étude n'a été repérée, qui aurait évalué les conséquences de l'usage de la mirtazapine pendant la grossesse sur les autres événements qui peuvent survenir à la naissance (p. ex. troubles respiratoires, neurologiques, digestifs ou autres) ou sur le risque d'admission aux soins spécialisés en néonatalogie. Les données sont également insuffisantes pour conclure concernant le risque de **faible poids à la naissance** et de **score Apgar réduit** à 5 minutes de vie associé à la prise de mirtazapine pendant la grossesse.

Tableau 5 Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité de la mirtazapine pendant la grossesse

Mirtazapine						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Prééclampsie	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Avortements spontanés	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Faible
Mortinaissances	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Mortalité néonatale	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Toutes malformations congénitales majeures	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Malformations cardiaques majeures	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Naissance prématurée (< 37 semaines)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Faible poids à la naissance (< 2 500 g)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Score Apgar ≤ 7 à 5 minutes	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Troubles respiratoires, neurologiques, digestifs et autres à la naissance	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.

Mirtazapine						
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale		
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Admission aux soins intensifs néonataux ou soins spécialisés	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible

Abréviation : s.o. = sans objet.

En résumé...

Bien qu'un biais de confusion résiduel ne puisse être complètement éliminé de ces résultats, y compris dans les études qui tentent de tenir compte de la psychopathologie maternelle, de la polypharmacie, des habitudes de vie et des antécédents médicaux des participants, les publications retenues pour évaluer les risques associés à l'usage de la mirtazapine pendant la grossesse montrent :

- un risque de prééclampsie similaire à celui des personnes non exposées atteintes de dépression (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- un risque d'avortement spontané, de mortinaissance ou de mortalité néonatale, de malformations congénitales et de malformations cardiaques majeures, de naissance prématurée, de score Apgar diminué, de survenue de TSA et de TDAH similaire à celui de la population générale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**).
- des données insuffisantes pour évaluer le risque de troubles respiratoires, neurologiques ou digestifs chez le nourrisson, le risque d'admission dans une unité de soins spécialisés ou d'HPPN avec l'usage de la mirtazapine pendant la grossesse (**données insuffisantes**).

2.3.2.1.6 Aripiprazole et quéliapine

Le résumé des données sur l'innocuité de l'aripiprazole et de la quéliapine pendant la grossesse est présenté au [tableau 6](#). Les analyses complètes des niveaux de certitude de la preuve selon la méthode *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), y compris les études individuelles incluses, sont détaillées pour chaque paramètre de résultat et chaque comparaison à l'annexe F (Tableau F-3) du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024]. Globalement, peu de paramètres de résultat sont augmentés de façon statistiquement significative dans le groupe traité avec l'aripiprazole ou la quéliapine comparativement au groupe non traité. Par ailleurs, bien qu'une augmentation statistiquement significative de certaines complications obstétricales, néonatales ou du développement de l'enfant – p. ex. troubles hypertensifs, hémorragies post-partum lors d'un accouchement par voie vaginale, avortement spontané, faible poids pour l'âge gestationnel, troubles du langage – soit observée avec l'usage de l'aripiprazole ou de la quéliapine comparativement à un groupe non exposé pendant la grossesse dans la population générale, l'absence de résultats avec un groupe comparateur qui aurait tenu compte de la psychopathologie maternelle réduit considérablement la portée des constats qui peuvent en être tirés. En effet, étant donné que l'aripiprazole et la quéliapine ont pour indication d'autres troubles de l'humeur que le trouble dépressif, tels que les troubles de schizophrénie, de psychose ou de bipolarité qui

sont associés à des complications obstétricales et néonatales plus importantes que le trouble dépressif, la condition maternelle sous-jacente peut influencer sur les résultats de manière très significative.

Aucune différence statistiquement significative du risque de **malformations congénitales majeures** ou de **malformations cardiaques majeures** n'a été observée entre le groupe d'enfants exposés à l'aripiprazole ou à la quétiapine *in utero* et le groupe d'enfants non exposés, quel que soit le comparateur employé. Aucune différence statistiquement significative de la proportion de **naissances prématurées**, de **faible poids pour l'âge gestationnel** et de **admissions aux soins intensifs néonataux** n'a été observée entre le groupe de nourrissons exposés à la quétiapine *in utero* comparativement au groupe de nourrissons non exposés dans la population générale. Toutefois, les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet de l'aripiprazole pendant la grossesse sur ces paramètres. Aucune différence statistiquement significative du risque de **trouble du spectre de l'autisme (TSA)**, de **trouble du déficit de l'attention ou hyperactivité (TDAH)**, ainsi que de **trouble du développement de la coordination** n'a été observée entre le groupe d'enfants exposés à l'aripiprazole ou à la quétiapine *in utero* et le groupe d'enfants non exposés dans la population générale.

Les données étaient insuffisantes pour évaluer les effets possibles de l'aripiprazole et de la quétiapine pendant la grossesse sur le risque de **prééclampsie ou d'éclampsie**, de **mortinaissance**, de **mortalité néonatale**, d'**hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)**, de **syndrome d'abstinence néonatal** ou sur le **score Apgar réduit à 5 minutes** de vie.

Tableau 6 Résumé de la revue de littérature sur l'innocuité de l'aripiprazole et de la quétiapine pendant la grossesse

Aripiprazole et quétiapine								
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes atteintes d'un trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale				
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
Troubles hypertensifs	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Prééclampsie et éclampsie	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Aripiprazole	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
Hémorragie post-partum	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Quétiapine	RC (1 étude) : 1,65 (1,13 à 2,42) *Lors d'un accouchement par voie vaginale Aucune différence statistiquement significative dans cette étude pour les accouchements par césarienne	10 sur 100* (2 à 19 sur 100) considérant un risque de base de 23 % *Lors d'un accouchement par voie vaginale	Très faible
Avortements spontanés	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Aripiprazole	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
					Quétiapine	RR (1 étude) : 1,65 (1,28 à 2,15)	9 sur 100 (4 à 16 sur 100) considérant un risque de base de 14 %	Très faible
Mortinaissances	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Données insuffisantes		s.o.	s.o.
Mortalité néonatale	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Données insuffisantes		s.o.	s.o.
Toutes malformations	Aripiprazole	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Aripiprazole	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible

Aripiprazole et quétiapine								
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes atteintes d'un trouble de santé mentale				Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale			
	Résultat ou test statistique		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique		Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve
	Estimation (IC 95 %)				Estimation (IC 95 %)			
congénitales majeures	Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible	Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Malformations cardiaques majeures	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Aripiprazole	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
					Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)		
Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN)	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Données insuffisantes		s.o.	s.o.
Naissance prématurée (< 37 semaines)	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Aripiprazole	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
					Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (2 études)	s.o.	Très faible
Faible poids pour l'âge gestationnel (< 10 ^e percentile)	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Aripiprazole	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
					Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Score Apgar ≤ 7 à 5 minutes de vie	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Données insuffisantes		s.o.	s.o.
Syndrome d'abstinence néonatal	Données insuffisantes		s.o.	s.o.	Aripiprazole	Augmentation statistiquement significative basée sur des données brutes (1 étude) RC : 9,98 (7,87 à 12,65)	s.o.	s.o.
					Quétiapine	Augmentation statistiquement significative		

Aripiprazole et quétiapine							
Paramètre clinique d'intérêt	Comparaison avec des personnes atteintes d'un trouble de santé mentale			Comparaison avec la population générale avec ou sans trouble de santé mentale			
	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	Résultat ou test statistique Estimation (IC 95 %)	Différence de risque absolu (IC95 %)	Niveau de certitude de la preuve	
					basée sur des données brutes (1 étude) RC : 19,1 (17,2 à 21,3)		
Admission aux soins intensifs néonataux ou soins spécialisés	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aripiprazole	Données insuffisantes	s.o.	s.o.
				Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aripiprazole Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Trouble du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aripiprazole Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Trouble du langage	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aripiprazole	RRI (1 étude) : 1,61 (1,28 à 2,02)	14 sur 1 000 (6 à 23 sur 1 000) considérant un risque de base de 2,3 %	Très faible
				Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative (1 étude)	s.o.	Très faible
Trouble du développement de la coordination	Données insuffisantes	s.o.	s.o.	Aripiprazole Quétiapine	Aucune différence statistiquement significative	s.o.	Très faible

Abréviations : RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; RRI = rapport de risque instantané; s.o. = sans objet.

En résumé...

Bien qu'un biais de confusion résiduel ne puisse être complètement éliminé de ces résultats, y compris dans les études qui tentent de tenir compte de la psychopathologie maternelle, de la polypharmacie, des habitudes de vie et des antécédents médicaux des participants, les publications retenues pour évaluer les risques associés à l'usage de l'aripiprazole ou de la quétiapine pendant la grossesse montrent :

- un risque d'avortement spontané et de syndrome d'abstinence néonatale accru dans le groupe exposé à la quétiapine comparativement à la population générale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- une augmentation du risque de troubles du langage avec l'usage de l'aripiprazole, mais pas de la quétiapine, pendant la grossesse (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- un risque de malformations congénitales majeures, de TSA, de TDAH ou de troubles du développement de la coordination similaire à celui de la population générale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- aucune différence statistiquement significative concernant le risque de naissance prématurée, de faible poids pour l'âge gestationnel et d'admission aux soins intensifs néonataux avec l'usage de la quétiapine comparativement à la population générale (**niveau de certitude de la preuve : très faible**);
- des données insuffisantes pour évaluer le risque d'avortement spontané, de mortinaissance, de mortalité néonatale, d'HPPN ou de score Apgar diminué avec l'usage de l'aripiprazole et de la quétiapine pendant la grossesse (**données insuffisantes**).

2.3.2.1.7 Autres antidépresseurs

Aucune publication avec comparateur n'a été repérée, qui aurait abordé l'usage spécifique de la vortioxétine, de la desvenlafaxine ou du lévomilnacipran pendant la grossesse. L'information sur ces molécules apparaît sous forme de données agrégées avec celles concernant d'autres antidépresseurs dans les études observationnelles repérées, et aucune conclusion ne peut être tirée sur leur innocuité individuelle pendant la grossesse.

2.3.2.2 Choix de l'antidépresseur

Lorsque seules les données sur l'innocuité pendant la grossesse et l'allaitement sont considérées, donc à défaut d'essais antérieurs ou d'autres facteurs spécifiques à la

personne traitée, la majorité des GPC recommandent les ISRS comme premier choix de traitement pharmacologique de l'épisode dépressif caractérisé modéré à sévère pendant la grossesse [COPE, 2023; HAS, 2020; Malhi *et al.*, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017a; MacQueen *et al.*, 2016]. Plusieurs GPC favorisent plus particulièrement la sertraline, le citalopram ou l'escitalopram [Kaiser Permanente, 2021; McAllister-Williams *et al.*, 2017b; MacQueen *et al.*, 2016], alors que d'autres guides ne font pas de distinction entre les différentes molécules de la classe des ISRS [COPE, 2023; HAS, 2020; NICE, 2020]. La Société canadienne de pédiatrie (SCP) conclut que, dans l'ensemble, la prise d'un ISRS ou d'un ISRN par la mère pour traiter un épisode dépressif pendant la grossesse est sécuritaire pour le fœtus. Des inquiétudes sont toutefois soulevées dans quelques GPC concernant l'usage de certaines molécules pendant la grossesse. Le guide de la British Association for Psychopharmacology (BAP) explique que la paroxétine est l'un des ISRS qui a le niveau d'exposition pour le fœtus le plus faible, mais il ne favorise pas son usage, puisqu'il juge plus importants les risques d'effets indésirables et de problèmes de sevrage associés à cette molécule. Le guide du NICE mentionne également qu'il y a un risque plus élevé de symptômes de sevrage chez la femme et de syndrome d'inadaptation néonatale chez le nourrisson avec l'usage de la paroxétine et de la venlafaxine [NICE, 2020]. Un guide recommande même d'éviter, lorsque possible, la paroxétine et la fluoxétine en raison d'un risque de malformations congénitales associé à l'usage de ces molécules pendant le premier trimestre de la grossesse, ainsi que le bupropion et la venlafaxine, en raison des données limitées sur l'usage de ces molécules pendant la grossesse [Kaiser Permanente, 2021; Malhi *et al.*, 2020]. Enfin, le guide du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) recommande d'éviter la doxépine pendant la grossesse en raison de son taux élevé de passage dans le lait maternel et des complications associées, ainsi que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) en raison des interactions médicamenteuses avec certains agents analgésiques et anesthésiques.

En accord avec ces recommandations et sur la base des données sur l'innocuité présentées à la section 2.3.2.1, les membres du comité consultatif sont d'avis que la sertraline, le citalopram ou l'escitalopram devraient être privilégiés chez les personnes sans antécédent de trouble de santé mentale. Ils soulignent toutefois que les autres antidépresseurs pourraient être envisagés dans certaines situations particulières.

En cas de réponse efficace à un antidépresseur antérieurement à la grossesse, deux guides recommandent de poursuivre avec ce même traitement plutôt que d'opter pour un agent moins risqué pour le fœtus, mais dont l'efficacité pour la mère est inconnue [HAS, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017b]. Plusieurs GPC recommandent de manière générale de ne pas remplacer l'agent pharmacologique en cas de grossesse chez une femme traitée pour un trouble dépressif, à moins que les avantages ne surpassent les inconvénients [Kaiser Permanente, 2021; HAS, 2020; NICE, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017a]. Le guide du CANMAT précise que la paroxétine et la clomipramine peuvent être envisagées lorsqu'une bonne réponse antérieure ou la stabilité continue du médicament justifient leur usage [MacQueen *et al.*, 2016]. Ce guide mentionne également que le bupropion, la desvenlafaxine, la duloxétine, la fluoxétine, la

fluvoxamine, la mirtazapine, les antidépresseurs tricycliques et la venlafaxine peuvent être considérés en deuxième choix de traitement de l'épisode dépressif caractérisé sévère pendant la grossesse [MacQueen *et al.*, 2016]. Le guide de Kaiser Permanente mentionne qu'il est raisonnable de poursuivre l'administration de la venlafaxine ou du bupropion chez les femmes qui y répondent, malgré le manque de données comparativement aux autres antidépresseurs. Bien que ce guide suggère qu'il est raisonnable de changer de médicament si la patiente souhaite réduire les risques de complications associées à la fluoxétine, il précise que, pour les femmes dont le traitement par la fluoxétine ou le citalopram est stable pendant la grossesse, le bénéfice éventuel du passage à la sertraline pour l'allaitement doit être mis en balance avec les perturbations possibles liées au changement de médicament [Kaiser Permanente, 2021].

En accord avec ces recommandations, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'en présence d'une réponse clinique antérieure celle-ci doit guider le choix de l'antidépresseur. Ainsi, l'usage du bupropion, de la desvenlafaxine, de la duloxétine, de la fluoxétine, de la fluvoxamine, de la mirtazapine, de la paroxétine, de la quétiapine ou de la venlafaxine peut être envisagé chez les personnes qui n'ont pas répondu aux médicaments de premier recours dans le passé ou qui ne les ont pas bien tolérés ou encore qui ont déjà bien répondu à l'un de ces médicaments avant leur grossesse. Les membres du comité consultatif soulignent également que, du fait que les médicaments plus récents (p. ex. lévomilnacipran, vilazodone, vortioxétine) ont généralement fait l'objet de moins d'études pendant la grossesse, leur usage devrait être réservé aux personnes qui ne répondent pas aux options mieux connues. De plus, ils mentionnent qu'aucun antidépresseur administré en monothérapie ne sera contre-indiqué pendant l'allaitement et qu'il est par ailleurs souhaitable de laisser la porte ouverte aux autres agents pharmacologiques pour les personnes qui ne répondent pas aux molécules bien connues. Il a toutefois été souligné que plusieurs éléments importants, autres que le passage de la molécule dans le lait maternel, doivent être considérés dans le processus décisionnel, dont la nature du produit, les données sur son innocuité en pédiatrie, l'âge de l'enfant, les coexpositions, la possibilité de suivi et le réseau de soutien. Bien qu'ils soient partagés à propos de la pertinence de donner des exemples de médicaments qui ont un taux de passage élevé dans le lait maternel, globalement, les membres du comité consultatif sont d'avis que les taux de passage dans le lait maternel et la *relative infant dose* (RID) peuvent quand même être utiles aux cliniciens pour prendre une décision quant au choix de l'antidépresseur dans certaines situations. Les membres du comité consultatif examinent d'ailleurs tous des ouvrages de référence à ce sujet dans leur pratique, et ils soulignent que l'ajout d'une telle référence dans l'outil clinique de l'INESSS pourrait être pertinent pour les cliniciens de première ligne. Les sources consultées en pratique diffèrent toutefois d'un membre à l'autre – p. ex. la base de données LactMed, le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), le service en ligne UpToDate, le guide *Grossesse et allaitement*.

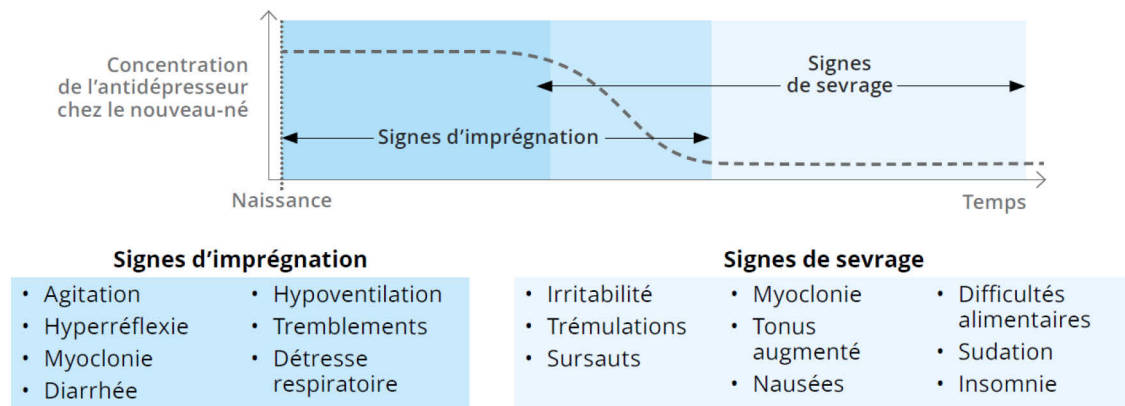
Les auteurs de plusieurs des GPC retenus soulignent les limites importantes des publications sur l'innocuité des antidépresseurs pendant la grossesse, notamment le faible nombre d'études de haute qualité, l'incapacité de tenir pleinement compte de la

dépression sous-jacente et le manque d'ajustement selon certains facteurs de confusion importants comme l'obésité et la consommation de tabac ou d'alcool [Dama et Van Lieshout, 2023a; Eleftheriou *et al.*, 2023a; Henderson *et al.*, 2021]. Les membres du comité consultatif sont en accord avec le fait que plusieurs facteurs expliquent les variations de l'effet des antidépresseurs, dont la polythérapie, la sévérité de la psychopathologie maternelle et la prématurité, et ils soulignent que cette nuance devrait être mise en évidence dans l'outil clinique pour bien informer les cliniciens. Bien que les résultats rapportés dans les tableaux résumés de la méta-analyse concordent avec le savoir et l'expérience des membres du comité, ils conviennent que les résultats chiffrés dans l'outil clinique doivent être basés sur les données les plus solides et que les différences de risque absolu relatives à certains paramètres, comme le taux d'avortements spontanés et de TDAH associés à l'usage des IRSN, ne devraient pas apparaître dans l'outil de l'INESSS parce que le niveau de certitude des données est trop faible et qu'elles pourraient induire inutilement des changements dans la pratique. Toutefois, les membres du comité consultatif sont d'avis que la différence moyenne de l'âge gestationnel devrait être rapportée dans l'outil pour permettre aux cliniciens de mieux interpréter les données sur la prématurité. Plusieurs GPC rapportent que l'usage des ISRS est lié à une réduction moyenne de la durée de la grossesse de 3 ou 4 jours [Dama et Van Lieshout, 2023a; Henderson *et al.*, 2021; MacQueen *et al.*, 2016], ce qui a également été observé dans la méta-analyse basée sur les données ajustées.

Les membres du comité consultatif sont d'avis que le syndrome d'inadaptation néonatal est une préoccupation importante des professionnels, associée à l'usage des antidépresseurs pendant la grossesse, et que ce paramètre devrait être mis en évidence dans l'outil de l'INESSS. Les données cumulées dans les méta-analyses sont cohérentes avec les conclusions des GPC qui rapportent que jusqu'à 30 % des nouveau-nés exposés *in utero* à un ISRS présentent un syndrome d'inadaptation néonatale (SIN) [Dama et Van Lieshout, 2023a; Eleftheriou *et al.*, 2023a; Henderson *et al.*, 2021; MacQueen *et al.*, 2016]. Les GPC consultés mentionnent que les signes et symptômes du SIN sont généralement : légers, transitoires (durent généralement de 2 à 14 jours), surviennent avec l'exposition tardive aux antidépresseurs pendant la grossesse et se résorbent avec les soins de support appropriés [Dama et Van Lieshout, 2023a; Eleftheriou *et al.*, 2023a; Henderson *et al.*, 2021; MacQueen *et al.*, 2016]. La Société canadienne de pédiatrie (SCP) décrit le SIN comme l'ensemble des symptômes qui peuvent découler à la fois du sevrage et d'une surstimulation causée par la toxicité de la sérotonine, tels qu'un faible tonus musculaire, des trémulations, de l'agitation, de l'irritabilité, des convulsions, des troubles alimentaires, des troubles du sommeil, de l'hypoglycémie et de la détresse respiratoire [Henderson *et al.*, 2021]. Les membres du comité consultatif précisent que la détresse respiratoire peut se traduire par une tachypnée transitoire et peut mener parfois à un arrêt respiratoire chez le nouveau-né. Quelques GPC mentionnent que le SIN, aussi appelé syndrome d'abstinence, est plus fréquemment observé avec la prise de la paroxétine, la fluoxétine ou la venlafaxine [Dama et Van Lieshout, 2023a; Eleftheriou *et al.*, 2023a; NICE, 2020; MacQueen *et al.*, 2016]. Toutefois, la Société canadienne de pédiatrie ne prend pas position à cet égard et les données de la méta-analyse présentée à la section 2.3.2.1 ne permettent pas de

vérifier cette affirmation. Un GPC indique que le SIN peut durer plus longtemps en cas d'utilisation concomitante de benzodiazépines, et un autre guide de pratique clinique mentionne que le SIN n'est pas associé à une augmentation du risque de mortalité ou de problèmes de développement neurologique à long terme [Dama et Van Lieshout, 2023a; MacQueen *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif ont indiqué que les symptômes d'imprégnation et de retrait se ressemblent beaucoup et que la littérature n'est pas claire à ce sujet. Un membre du comité mentionne qu'il en existe une douzaine de définitions dans la littérature, et certaines publications québécoises sont particulièrement intéressantes à ce sujet [Boucher *et al.*, 2009; Koren et Boucher, 2009; Boucher *et al.*, 2008]. Un membre du comité consultatif explique que le syndrome d'imprégnation est constitué de l'ensemble des effets indésirables associés aux antidépresseurs qui surviennent généralement à une minute de vie, alors que les symptômes de retrait (ou sevrage) de la molécule du métabolisme du bébé apparaissent de deux jours à deux semaines plus tard. De plus, il est mentionné que les symptômes d'imprégnation et de sevrage peuvent se chevaucher ou être difficiles à distinguer. Il est ajouté que ces signes perdurent le temps que le médicament demeure présent dans l'organisme de l'enfant. Les membres du comité consultatif sont d'avis que les signes d'imprégnation comprennent : l'agitation, l'hyperréflexie, la myoclonie, la diarrhée, l'hypoventilation, les tremblements et la détresse respiratoire, alors que les signes de sevrage se traduisent plutôt par de l'irritabilité, des trémulations, des sursauts, un tonus augmenté, des nausées, des difficultés alimentaires, de la sudation et de l'insomnie. À l'aide de ces explications, un graphique inspiré d'une publication de Bénédicte Coulm a été créé conjointement avec les membres du comité consultatif (voir [figure 1](#)) [Coulm, 2020].

Figure 1 Moment de l'apparition des signes d'imprégnation et de sevrage chez le nouveau-né



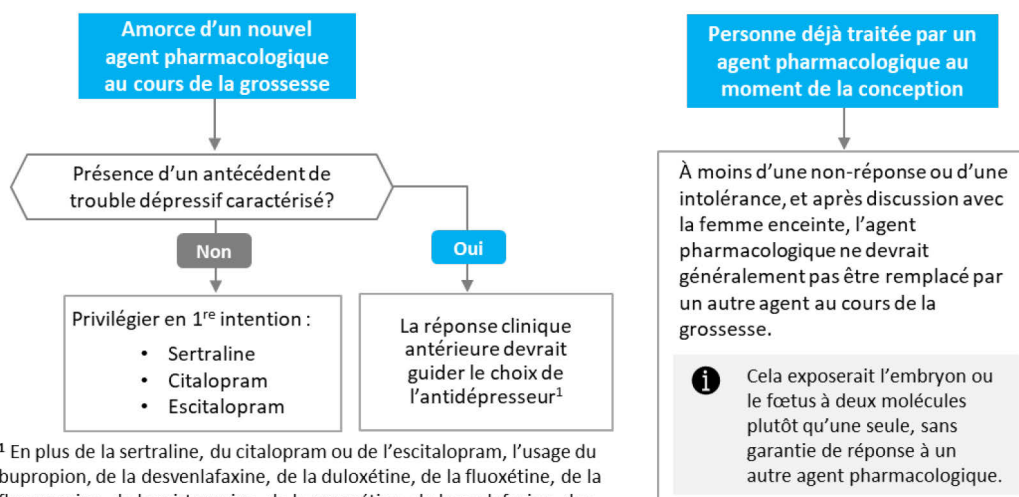
(inspiré de Coulm [2020], © Domaine public)

Il est mentionné que, même si de 20 à 30 % des nouveau-nés peuvent présenter ce type de symptômes, ce ne sont pas 30 % qui auront besoin de réanimation à la naissance. Les membres du comité consultatif suggèrent donc de rappeler dans l’outil qu’il y a un spectre de niveau de sévérité des symptômes dans le syndrome d’inadaptation néonatale et que la majorité des nouveau-nés ne présenteront aucun symptôme grave.

PROCESSUS DÉCISIONNEL POUR LE CHOIX DE L’AGENT PHARMACOLOGIQUE

Compte tenu de l’analyse de l’ensemble de l’information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

PROCESSUS DÉCISIONNEL POUR LE CHOIX DE L’AGENT PHARMACOLOGIQUE



¹ En plus de la sertraline, du citalopram ou de l’escitalopram, l’usage du bupropion, de la desvenlafaxine, de la duloxétine, de la fluoxétine, de la fluvoxamine, de la mirtazapine, de la paroxétine, de la venlafaxine, des antidépresseurs tricycliques ou de la quétiapine peut être envisagé chez les femmes enceintes qui n’ont pas répondu aux médicaments de première intention dans le passé ou qui ne les ont pas bien tolérés, ou encore qui ont déjà bien répondu à l’un de ces médicaments avant leur grossesse.

Les médicaments plus récents (p. ex. lévomilnacipran, vilazodone, vortioxétine) ont généralement fait l’objet de moins d’études pendant la grossesse et devraient être réservés aux personnes qui ne répondent pas aux options mieux connues.

2.3.2.3 Autres considérations

Les membres du comité consultatif ont souligné l’importance de respecter certains principes et notions générales lors d’un traitement pharmacologique du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse, notamment de favoriser l’utilisation d’une seule molécule et de la dose minimale efficace. En effet, le guide du NICE spécifique à la période anténatale mentionne d’utiliser un seul médicament plutôt qu’une combinaison, si possible, et de viser la dose minimale efficace [NICE, 2020]. Le guide BAP recommande, en cas de polypharmacie, d’examiner attentivement les indications de chaque médicament prescrit et son efficacité, et de réduire autant que possible le nombre et la dose de médicaments [McAllister-Williams *et al.*, 2017b]. D’ailleurs, quelques guides soulignent qu’il peut être nécessaire d’adapter les dosages pendant la grossesse et que les doses sous-optimales exposent le fœtus à des risques sans traiter le trouble

dépressif [NICE, 2020; RNAO, 2018; McAllister-Williams *et al.*, 2017b]. Selon les membres du comité consultatif, l'utilisation de la dose minimale efficace pour traiter la mère est un élément central qui doit être rappelé dans l'outil clinique, car il n'est souhaitable ni d'exposer la mère et l'enfant à une dose plus élevée que nécessaire ni de réduire le dosage (même faiblement) à un niveau qui risquerait que l'état de la patiente soit déstabilisé ou mal contrôlé sans bénéfice pour le bébé. Ils rappellent par ailleurs que le trouble dépressif caractérisé devrait être considéré comme une exposition, au même titre qu'un médicament, étant donné les risques qu'il comporte durant la grossesse, et qu'il serait intéressant de s'inspirer du Centre de référence sur les agents tératogènes qui stipule que « le bien-fondé de tout traitement chronique par antidépresseur en cours de grossesse doit être clairement établi » [CRAT, Mise à jour le 23 mars 2023].

Les membres du comité consultatif ont également souligné que la réduction de la dose est un principe intéressant et logique, mais que cela pourrait donner l'impression que la dose est un facteur de risque d'anomalies congénitales, ce qui n'est pas démontré hors de tout doute. Il est également mentionné qu'il manque de données sur les risques associés à la polypharmacie pendant la grossesse et que la précaution est de mise dans ces situations. Par ailleurs, plusieurs guides de pratique clinique sur les troubles de santé mentale en période périnatale rappellent aux cliniciens l'importance d'avoir une discussion avec les femmes en âge de procréer sur la contraception, la planification de la grossesse ainsi que sur les risques associés aux troubles mentaux pendant la période périnatale (y compris le risque de rechute) et les risques liés aux agents pharmacologiques pour l'enfant à naître [COPE, 2023; Hendson *et al.*, 2021; NICE, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017b; MacQueen *et al.*, 2016]. Étant donné que jusqu'à 50 % des grossesses seraient non planifiées, trois GPC précisent que ces discussions devraient faire partie de l'évaluation et de la prise en charge des femmes en âge de procréer qui ont vécu ou qui vivent des expériences de trouble dépressif caractérisé ou d'anxiété [COPE, 2023; Hendson *et al.*, 2021; NICE, 2020]. Un guide mentionne également de viser la stabilité optimale de l'humeur lors de la planification d'une grossesse [Malhi *et al.*, 2020]. En accord avec cette information, les membres du comité consultatif jugent qu'il est pertinent d'effectuer un rappel à ce sujet dans l'outil.

Les membres du comité consultatif ont également souligné l'utilité d'un algorithme pour soutenir la prise de décision dans le choix du traitement d'un épisode de trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse. Ainsi, un algorithme a été développé à partir de l'information recueillie dans les GPC (voir ci-haut). Par ailleurs, de l'information a été ajoutée dans le cas du refus de toutes les options de traitement pharmacologique, psychologique et psychosocial. Deux GPC abordent la situation des personnes qui refusent tout traitement d'un épisode de trouble dépressif caractérisé [NICE, 2022; MSSS, 2021]. Le guide du NICE recommande de discuter avec ces personnes des facteurs de risque et de vulnérabilité, des inquiétudes qu'elles peuvent avoir et de s'assurer qu'elles sont informées de la nature et de l'évolution du trouble dépressif caractérisé et de la possibilité d'aller chercher de l'aide. Également, ce guide recommande de planifier une évaluation future à l'intérieur de 2 à 4 semaines et de communiquer de nouveau avec la personne si elle ne vient pas à ses rendez-vous [NICE, 2022].

Enfin, la crainte que l'outil soit utilisé pour le traitement du trouble anxieux pendant la grossesse a été soulevée par les membres du comité consultatif. Par conséquent, une précision a été ajoutée pour souligner qu'il s'agit du choix de traitement pour le trouble dépressif caractérisé. Par ailleurs, la possibilité d'interaction avec les produits de santé naturels a été soulevée, et il a été jugé pertinent d'ajouter dans l'outil d'aide à la décision à l'intention des femmes enceintes un rappel de l'importance de consulter son professionnel de la santé avant de consommer de tels produits.

CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES SUR LE DOSAGE ET LA POLYPHARMACIE

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

- L'utilisation de la dose minimale **efficace** devrait être privilégiée. Une faible réduction de la dose n'est toutefois pas souhaitable si elle risque de déstabiliser le traitement en cours. Le dosage devrait être réévalué tout au long de la grossesse et en période postnatale.
 - ! La dose minimale **efficace** peut varier en cours de grossesse.
- L'utilisation d'une seule molécule devrait être privilégiée, si possible. En cas de combinaison d'agents ou de polypharmacie, l'indication, l'efficacité et le dosage de chaque médicament devraient être réévalués tout au long de la grossesse pour optimiser leur efficacité tout en limitant leurs effets indésirables.
- À l'approche de l'accouchement, les données actuelles ne justifient pas la réduction systématique de la dose ni l'arrêt du médicament lorsque ce dernier est nécessaire pour traiter le trouble dépressif caractérisé.

2.3.3 Habitudes de vie et approches complémentaires

Plusieurs GPC promeuvent l'adoption et le maintien de saines habitudes de vie pour améliorer le sentiment de bien-être chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé ou à risque d'en développer un, que ce soit pendant la grossesse ou pour la population générale. Ces guides mentionnent notamment l'importance de maintenir un horaire de sommeil régulier, une saine alimentation, la pratique régulière d'activité physique, l'arrêt de la consommation d'alcool, de substances psychoactives et de tabac [COPE, 2023; NICE, 2022; HAS, 2020; Malhi *et al.*, 2020; Parikh *et al.*, 2016]. Ces actions peuvent être entreprises par la personne elle-même et elles peuvent contribuer à prévenir la récurrence d'un trouble dépressif [Malhi *et al.*, 2020; Parikh *et al.*, 2016]. Il faut par ailleurs noter que la pratique régulière d'activité physique fait partie des saines habitudes de vie à promouvoir selon les différents GPC retenus, mais qu'elle doit être distinguée des programmes structurés d'activité physique qui sont plutôt considérés selon certaines conditions comme des options de traitement du trouble dépressif caractérisé. Les membres du comité consultatif ont jugé très important d'aborder les saines habitudes de vie dans l'outil clinique, de les mettre en évidence et en priorité dans les principes de traitement.

Différentes stratégies peuvent contribuer au sentiment de bien-être d'une personne, en fonction de ses préférences. Certaines de ces stratégies, aussi appelées approches complémentaires, sont abordées dans les GPC consultés (sans nécessairement être recommandées), notamment la relaxation ou le yoga, la luminothérapie et l'acupuncture [COPE, 2023; NICE, 2022; RNAO, 2018; Parikh *et al.*, 2016].

Tout d'abord, le yoga peut être recommandé, selon le CANMAT, comme un traitement complémentaire de deuxième intention chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé léger à modéré [Parikh *et al.*, 2016]. Un guide plus récent indique qu'il existe des données émergentes sur les effets positifs du yoga sur le bien-être émotionnel des femmes qui présentent des symptômes de dépression ou d'anxiété [COPE, 2023]. Selon le guide du NICE, un seul essai contrôlé à répartition aléatoire qui comprenait uniquement 43 participantes, montre un bénéfice cliniquement important et statistiquement significatif d'une intervention de yoga en groupe sur la qualité de vie par rapport à une liste d'attente dans le contexte de trouble dépressif sévère dans la population générale [NICE, 2022]. Bien que les guides du NICE et du COPE abordent l'efficacité du yoga dans le traitement du trouble dépressif caractérisé, ils ne recommandent pas l'usage de cette approche.

Par ailleurs, le guide du RNAO stipule que la relaxation est un exercice simple, gratuit, non stigmatisant et qui peut être pratiqué quotidiennement sans risque. Toutefois, les analyses du guide du NICE pour la population générale relèvent qu'une intervention de relaxation en groupe n'a pas d'effet statistiquement significatif sur la réponse et la rémission chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé léger [NICE, 2022].

Ensuite, plusieurs GPC mentionnent la luminothérapie dans leur analyse, mais seulement trois d'entre eux la recommandent. Le guide canadien suggère l'usage de la luminothérapie comme traitement de deuxième intention en monothérapie ou comme traitement complémentaire pour les troubles dépressifs caractérisés légers à modérés [Parikh *et al.*, 2016]. Le guide du BAP recommande son utilisation s'il n'y a pas de réponse aux antidépresseurs ou pour les personnes chez qui la médication est contre-indiquée [Malhi *et al.*, 2020]. Enfin, le guide de Kaiser Permanente ne précise pas le contexte d'utilisation de la luminothérapie, mais il indique que la preuve est modérée [Kaiser Permanente, 2021]. Ce dernier GPC a examiné quatre méta-analyses sur la luminothérapie, lesquelles incluaient des femmes enceintes, et rapporte que la luminothérapie seule était efficace pour réduire les symptômes dépressifs, mais pas durant la grossesse ou la dépression post-partum [Kaiser Permanente, 2021]. Un guide recommande d'informer les personnes que les données portant sur l'efficacité de la luminothérapie comparativement aux antidépresseurs sont incertaines [NICE, 2022]. Les analyses faites pour appuyer l'élaboration des recommandations de ce GPC suggèrent que la luminothérapie en combinaison avec les antidépresseurs peut présenter des bénéfices cliniques importants et statistiquement significatifs quant à la présence et à l'intensité des symptômes dépressifs des personnes atteintes d'un trouble dépressif caractérisé sévère. Cependant, les autres analyses réalisées indiquent que la luminothérapie, seule ou en combinaison avec une médication, n'a pas d'effet

statistiquement significatif sur le taux de réponse au traitement (diminution de plus de 50 % des symptômes) ou sur le taux de rémission [NICE, 2022].

Enfin, plusieurs GPC mentionnent l'acupuncture, mais un seul recommande cette approche comme traitement complémentaire de troisième intention pour les troubles légers à modérés chez la population générale [Parikh *et al.*, 2016]. Selon les méta-analyses en réseau réalisées par le NICE dans son guide de pratique clinique portant sur la population générale, en présence d'un trouble dépressif caractérisé sévère, la combinaison de l'acupuncture et de l'antidépresseur peut avoir des bienfaits cliniques importants et statistiquement significatifs sur les symptômes dépressifs et le taux de réponse au traitement comparativement au placebo [NICE, 2022]. Cependant, plusieurs autres analyses de ce même GPC indiquent que l'acupuncture, seule ou en combinaison avec de la médication ou du counseling, n'a pas d'effet statistiquement significatif sur les symptômes, le taux de réponse et le taux de rémission en présence d'un trouble dépressif caractérisé léger [NICE, 2022]. Deux guides spécifiques à la période périnatale relèvent que, bien que l'acupuncture puisse présenter des bénéfices modérés quant au trouble dépressif caractérisé, ceux-ci ne sont pas statistiquement significatifs [NICE, 2020; RNAO, 2018].

Les membres du comité consultatif ont suggéré que l'outil devrait présenter des études ou des données sur l'efficacité des approches complémentaires pour permettre aux cliniciens de savoir quoi proposer à leurs patientes, car la psychothérapie n'est pas accessible rapidement pour toutes les personnes ou ces dernières ne sont pas toujours en mesure de s'y investir. Il est ajouté qu'il existe des études sur la luminothérapie en période de grossesse et des revues systématiques sur la musicothérapie en cas de dépression. Les membres du comité consultatif considèrent que les données sur les techniques de réduction du stress – qui comprennent notamment le yoga, l'acupuncture, la biorhythmie, etc. – rapportées pour la population générale peuvent être applicables à la population de femmes enceintes. Il a été proposé de mentionner que ces approches peuvent être considérées uniquement en combinaison avec les interventions psychosociales, la psychothérapie ou le traitement pharmacologique du trouble dépressif caractérisé, puisque d'autres données sont nécessaires pour recommander ces approches. Finalement, certains membres mentionnent qu'il est possible que l'épisode de trouble dépressif caractérisé chez certaines personnes soit lié à des conditions de vie difficiles telles que la pauvreté, la violence conjugale et l'instabilité résidentielle et que, dans ces cas, il serait opportun d'orienter la personne vers un professionnel (p. ex. une travailleuse sociale) qui pourra évaluer la situation et la diriger vers les ressources appropriées.

2.4 Suivi du traitement pharmacologique

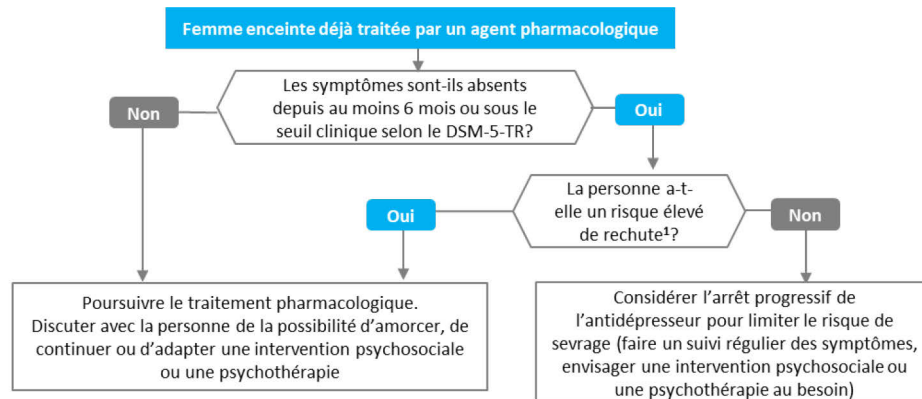
2.4.1 Poursuite ou arrêt du traitement pharmacologique

Quelques guides de pratique clinique (GPC) mentionnent que l'arrêt du traitement au cours de la grossesse peut favoriser une rechute [COPE, 2023; Hendson *et al.*, 2021; RNAO, 2018; McAllister-Williams *et al.*, 2017a] et ils recommandent aux cliniciens de s'assurer que la personne est informée des risques éventuels pour elle-même, le fœtus ou le bébé lors de l'arrêt du traitement [COPE, 2023; NICE, 2020]. Deux guides précisent de suivre les signes de détérioration clinique dans l'éventualité où la femme cesserait sa médication [COPE, 2023; NICE, 2020]. Quelques GPC mentionnent que, si la femme enceinte souhaite cesser de prendre l'antidépresseur, il est suggéré d'en réduire graduellement la dose [COPE, 2023; NICE, 2020; McAllister-Williams *et al.*, 2017a]. Aucun guide retenu ne fait de recommandation sur la façon de cesser la prise de l'agent pharmacologique en période périnatale. Le guide du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) pour la population générale suggère de réduire progressivement la dose jusqu'à zéro, en prescrivant à chaque étape une proportion de la dose précédente – par exemple, 50 % de la dose précédente. Le guide propose également d'envisager des réductions plus faibles (par exemple, 25 %) au fur et à mesure que la dose diminue et d'échelonner le sevrage sur plusieurs semaines voire quelques mois. Ce guide énumère les symptômes de sevrage possibles lors de l'arrêt brusque du traitement pharmacologique : vertige ou étourdissement, des sensations altérées (par exemple, des sensations de décharge électrique), modification des sentiments (par exemple, irritabilité, anxiété, humeur maussade, crises de panique, peurs irrationnelles, confusion ou, très rarement, pensées suicidaires), agitation ou nervosité, troubles du sommeil, transpiration, symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées), palpitations, fatigue, maux de tête ainsi que douleurs articulaires et musculaires [NICE, 2022]. Le guide du NICE recommande de prévoir une réévaluation du traitement pharmacologique au début de la période postnatale pour les femmes qui cessent de prendre des médicaments psychotropes pendant la grossesse. Dans le cadre de la poursuite ou de l'arrêt du traitement pharmacologique, il est mentionné par le comité consultatif d'intégrer les discussions avec la patiente sur les inconvénients et les avantages de chacune des options dans l'optique d'une décision partagée.

PROCESSUS DÉCISIONNEL POUR LA POURSUITE OU L'ARRÊT DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

- Le choix du traitement de l'épisode dépressif pendant la grossesse doit découler d'une discussion avec la femme enceinte sur ses préférences, les avantages et les inconvénients de chaque option de traitement en fonction de la sévérité de la maladie.
- Considérer l'intégration des partenaires de vie, des familles ou des proches dans les discussions.



¹ Par exemple, symptômes très difficiles à traiter ou à stabiliser, présence de symptômes résiduels, histoire de multiples rechutes du trouble dépressif, trouble récurrent ou instable durant les 6 derniers mois, présence de facteurs de risque psychosociaux

2.4.2 Particularités liées à l'allaitement et à l'accouchement

Plusieurs guides mentionnent que l'allaitement procure des bienfaits bien établis et qu'il doit être encouragé et soutenu chez les mères qui ont pris un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) pendant leur grossesse [Hendson *et al.*, 2021; Kaiser Permanente, 2021; McAllister-Williams *et al.*, 2017a]. Malgré les bénéfices associés à l'allaitement, plusieurs GPC soulignent également que la décision d'allaiter repose sur les données relatives à l'innocuité des médicaments administrés, les niveaux de médicaments dans le lait maternel et sur l'analyse que fait la mère des avantages et des inconvénients de cette décision pour elle-même, son nourrisson et sa famille [NICE, 2020; RNAO, 2018; Ferreira *et al.*, 2013]. D'ailleurs, plusieurs guides précisent que les personnes doivent être soutenues dans leur choix concernant le mode d'alimentation de leur enfant, y compris la décision de ne pas allaiter [COPE, 2023; NICE, 2020; RNAO, 2018]. Deux guides mentionnent qu'il n'y a pas d'avantage à modifier le moment de l'allaitement ou à jeter sélectivement des parties du lait maternel pour réduire l'exposition de l'enfant au médicament [Kaiser Permanente, 2021; McAllister-Williams *et al.*, 2017a]. Le guide de Kaiser Permanente précise qu'il convient d'utiliser la dose minimale de médicament qui permet un contrôle adéquat des symptômes de la mère. La Société canadienne de pédiatrie (SCP) mentionne qu'aucun suivi particulier n'est recommandé pour les

nouveau-nés ou pour les enfants exposés à des ISRS ou des ISRN *in utero* ou pendant l'allaitement. Toutefois, les guides du NICE et du BAP suggèrent de surveiller les effets indésirables sur le bébé si une femme prend des médicaments psychotropes pendant qu'elle allaite. Les membres du comité consultatif s'entendent sur l'importance d'encourager l'allaitement dans l'outil clinique puisque la plupart des antidépresseurs passent en petite quantité dans le lait maternel et sont compatibles avec l'allaitement. Il est toutefois souligné que certains éléments – p. ex. multiples psychotropes, doses élevées requises, médicament dont le passage dans le lait est peu étudié – doivent être pris en considération dans la discussion sur les inconvénients et bénéfices de l'allaitement et dans l'établissement du plan de suivi pour le nourrisson. De plus, il est suggéré de ne pas mentionner dans l'outil qu'il n'y a pas d'avantage à modifier le moment de l'allaitement selon la concentration plasmatique du médicament pour réduire l'exposition du nourrisson, car très peu de personnes évoquent cette possibilité lorsqu'elles appellent au centre d'information du CHU Sainte-Justine sur les médicaments en allaitement et en grossesse (centre IMAGE).

Deux GPC mentionnent que l'arrêt abrupt ou graduel des antidépresseurs peu avant l'accouchement n'est pas justifié [Hendson *et al.*, 2021; Ferreira *et al.*, 2013]. Le guide du BAP apporte une nuance en suggérant d'examiner s'il existe des preuves sur la réduction ou l'arrêt d'un médicament à l'approche de l'accouchement, en tenant compte des risques pour la mère [McAllister-Williams *et al.*, 2017a]. Seul le guide du BAP précise que, à l'admission à la maternité, il convient d'envisager la nécessité de l'intervention d'une infirmière spécialisée en santé mentale. D'ailleurs, ce guide recommande que l'accouchement se déroule à l'hôpital pour les femmes souffrant d'un trouble de santé mentale grave. De plus, il suggère que l'information sur les risques pour le bébé associés à la prise de médicaments pendant la grossesse doit être discutée avec les néonatalogistes concernés. Les membres du comité consultatif sont d'avis que les données actuelles ne permettent pas de recommander l'arrêt du traitement pharmacologique ni la diminution systématique de la dose à l'approche de l'accouchement, malgré le risque de syndrome d'inadaptation néonatale, en raison du risque élevé de rechute en période post-partum. Il est souligné que l'ensemble des médicaments, mais aussi des autres expositions – p. ex. substances psychoactives ainsi que signes et symptômes résiduels de la psychopathologie – devrait être discuté avec l'équipe interprofessionnelle, car les médicaments ne sont pas les seuls en cause dans les manifestations néonatales.

Il est mentionné par certains membres du comité consultatif que la plupart des femmes qui choisissent un suivi en maison de naissance veulent généralement y accoucher. Or, bien que la Société canadienne de pédiatrie ait retiré sa recommandation de procéder à l'accouchement en milieu hospitalier pour toutes les femmes traitées avec un antidépresseur pendant la grossesse, certains éléments doivent être considérés selon les membres du comité consultatif :

- 1) l'accouchement en maison de naissance mène habituellement à un congé précoce après la naissance, alors qu'un suivi plus long pourrait être requis pour les nourrissons exposés aux antidépresseurs *in utero*;

- 2) si le nourrisson a besoin de manœuvres de réanimation, ce qui pourrait être plus fréquent à la suite de l'usage d'un antidépresseur pendant la grossesse, il est actuellement recommandé, selon les membres du comité consultatif, qu'au moins trois personnes soient présentes à l'accouchement, soit : deux personnes qualifiées en réanimation néonatale et une personne qualifiée pour la réanimation éventuelle de la mère, ce qui n'est pas toujours le cas en maison de naissance. Il a été mentionné par le comité consultatif qu'un inhalothérapeute devrait idéalement aussi être présent dans la salle d'accouchement, selon les effectifs disponibles.

Le groupe de travail néonatal de l'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) examine les données scientifiques sur la réanimation et rédige des lignes directrices qui sont intégrées à des programmes de formation comme le Programme de réanimation néonatale (PRN) de la Société canadienne de pédiatrie [Finan *et al.*, 2017]. Les recommandations formulées par le groupe de travail international diffèrent généralement selon la présence de facteurs de risque maternels ou liés à la grossesse [Berg *et al.*, 2023].

Les membres du comité consultatif ont souligné qu'une discussion éclairée avec la femme enceinte est nécessaire pour choisir entre le suivi habituel offert après la naissance en milieu hospitalier et le suivi proposé en maison de naissance.

Plusieurs sociétés savantes recommandent d'éviter le partage du lit en raison des risques de mort subite du nourrisson et de suffocation [INSPQ, 2023; ASPC, 2021; SCP, 2021]. L'Agence de la santé publique du Canada ajoute que certaines situations exposent les bébés à un risque plus élevé, notamment si la personne qui partage le lit avec le bébé a pris de l'alcool, des drogues ou des médicaments qui causent de la somnolence ou qui la rendent plus difficile à réveiller [ASPC, 2021]. Il est mentionné par le comité consultatif que les nouveaux parents font souvent le partage du lit, aussi appelé sommeil partagé ou « co-dodo », malgré les recommandations à l'encontre de cette pratique, et qu'il est important de répéter qu'il ne faut pas le faire en raison des effets indésirables potentiels des psychotropes. Les membres du comité s'accordent pour rappeler aux cliniciens les risques associés au lit partagé.

EN PRÉVISION DE L'ACCOUCHEMENT ET DE L'ALLAITEMENT

Compte tenu de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats suivants ont été dégagés :

- Le choix du lieu de l'accouchement devrait être discuté avec la femme enceinte en prenant en considération, entre autres, l'information sur l'innocuité des antidépresseurs pour la mère et le nouveau-né.
- La liste des médicaments de la mère pendant la grossesse, les autres expositions (p. ex. substances psychoactives) ainsi que les signes et symptômes résiduels de la psychopathologie devraient être discutés avec l'équipe interprofessionnelle afin de faciliter la prise en charge de la mère et du nouveau-né.
- La prise d'un antidépresseur ne devrait pas empêcher l'allaitement.
 - Plusieurs éléments devraient être pris en considération dans la discussion sur les avantages et les inconvénients de l'allaitement et dans le plan de suivi pour le nourrisson – p. ex. l'état de santé du bébé et de la mère, la présence d'une polythérapie, l'usage requis de doses élevées, le manque d'études sur le passage de certains médicaments dans le lait maternel.
- Le partage de lit ou le sommeil partagé avec l'enfant devrait être évité en raison des effets sédatifs potentiels des antidépresseurs et du risque de mort subite du nourrisson.

FORCES ET LIMITES

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature scientifique ou grise, des mesures de l'effet combiné regroupant les données de plusieurs études, une évaluation critique des documents pertinents par deux professionnels scientifiques ainsi qu'une consultation des parties prenantes engagées dans le traitement et le suivi des personnes qui présentent un trouble dépressif caractérisé pendant une grossesse.

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir des éléments contextuels ou la perspective clinique nécessaire aux travaux était constitué de cliniciens de différentes spécialités et expertises dont la médecine familiale, la médecine interne, la pédiatrie, l'obstétrique, les soins infirmiers et la pharmacie. Afin d'intégrer la perspective des femmes qui ont vécu un épisode dépressif pendant leur grossesse, trois patientes ont participé à l'ensemble des travaux et ont été incluses au sein du comité consultatif. De plus, la consultation supplémentaire d'un groupe d'intervenants cliniques, de chercheurs et de gestionnaires des services sociaux a été effectuée pour compléter les perspectives recueillies sur les aspects psychosociaux.

Par ailleurs, la validation du rapport par des lecteurs externes a permis de vérifier, en amont de sa publication, sa clarté et son utilité, et de déterminer des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relativement aux recommandations formulées dans les outils cliniques. Les lieux de pratique des parties prenantes qui ont participé à ces travaux couvraient différentes régions sociosanitaires, dont les régions de la Capitale-Nationale, de la Chaudière-Appalaches, de l'Estrie, des Laurentides, de la Mauricie et du Centre-du-Québec, de Montréal, du Saguenay-Lac-Saint-Jean ainsi que de l'Outaouais. Afin de s'assurer que les outils cliniques découlant des travaux étaient clairs, utiles à la pratique et adaptés à la réalité du terrain, plusieurs futurs utilisateurs potentiels pratiquant en première ligne et appartenant à diverses régions du Québec ont aussi été consultés.

Même si les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, certaines limites doivent être mentionnées. Premièrement, les guides de pratique clinique retenus (publiés de 2016 à 2023) se basent sur des études et des documents dont l'année de publication excède les limites définies par la stratégie de recherche. De plus, la littérature scientifique et les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées. Par ailleurs, bien que l'approche qualitative de consultation des cliniciens ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend inévitablement une part de biais et de risque associé, et elle demeure incomplète à plusieurs égards. Enfin, les limitations importantes des études observationnelles et l'impossibilité de mener des essais contrôlés à répartition aléatoire dans le contexte d'un épisode dépressif pendant la grossesse limitent le niveau de certitude de la preuve présentée, ce dernier étant faible ou très faible pour la majorité des paramètres d'intérêt. La publication de nouvelles données pourrait donc modifier les constats issus de nos analyses.

IMPLICATION CLINIQUE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

L'absence de traitement d'un épisode de trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse peut avoir des répercussions importantes sur la grossesse, la mère, le fœtus et le développement de l'enfant. Sans se substituer au jugement clinique, ces travaux devraient soutenir les cliniciens, notamment ceux pratiquant en première ligne, dans l'évaluation du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse ainsi que dans le choix global des interventions thérapeutiques appropriées, qu'elles soient psychosociales, psychothérapeutiques ou pharmacologiques. L'objectif est ultimement de favoriser l'usage optimal de ces traitements et d'améliorer l'expérience de soins des personnes enceintes qui présentent un trouble dépressif caractérisé. Les recommandations formulées dans ces travaux devraient également permettre de favoriser une pratique harmonisée à l'échelle provinciale en ce qui a trait au diagnostic, à la prise en charge et au traitement de l'épisode dépressif caractérisé pendant la grossesse.

Certains enjeux d'applicabilité doivent cependant être soulignés, particulièrement concernant l'accès aux psychothérapies. Dans le contexte québécois actuel, l'accès à certains professionnels comme les psychologues et psychothérapeutes peut être parfois long et les temps d'attente peuvent être variables selon le milieu ou la région sociosanitaire. Un retard peut entraîner des conséquences importantes dans la prise en charge de l'épisode de trouble dépressif caractérisé dans le contexte du temps restreint d'une grossesse. La femme enceinte peut en effet être plus limitée dans les options de traitement disponibles, et devoir se tourner vers un traitement qui n'est pas nécessairement en harmonie avec ses valeurs et préférences.

À travers le réseau de la santé québécois, plusieurs initiatives ont été lancées ou sont en préparation sur divers thèmes liés à la santé mentale, notamment la santé mentale des nouveaux parents, le deuil périnatal ou la violence conjugale en contexte de périnatalité. Parmi ces initiatives, le projet Grande Ourse du CHU Sainte-Justine porte sur les problèmes de santé mentale pendant et après la grossesse. Dans le cadre de ce projet, le CHU Sainte-Justine développe des outils visant à favoriser la santé mentale positive et produit des feuillets d'information pour les familles – p. ex. la trousse Le bien-être en période périnatale. De plus, le CHU Sainte-Justine offre un soutien aux professionnels de la santé concernant les risques associés aux médicaments pendant la grossesse et l'allaitement par l'intermédiaire du centre IMAGE (Info-médicaments en allaitement et grossesse). Par ailleurs, plusieurs programmes sont déployés à travers la province; certains sont spécifiques à la santé mentale périnatale comme le programme Services intégrés en périnatalité et petite enfance (SIPPE), alors que d'autres s'adressent plus globalement à la population générale comme le Programme québécois pour les troubles mentaux : des autosoins à la psychothérapie (PQPTM). La complémentarité et la diffusion de l'information sont donc primordiales pour favoriser l'appropriation des recommandations et aussi la cohérence entre les documents disponibles.

En conclusion, les changements de pratique qui pourraient découler de ces travaux dépendront de la diffusion de l'outil clinique, de l'adhésion aux changements proposés et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication, soit en 2028, selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription ou le retrait de médicaments aux listes de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et les besoins du réseau de la santé et des services sociaux. Le cas échéant, une revue exploratoire des positions et des recommandations issues de la littérature sera effectuée afin de vérifier si de nouvelles mises à jour sont disponibles. Une revue exploratoire de la littérature scientifique pourrait également être menée. Au besoin, les parties prenantes qui ont accompagné les travaux ainsi que d'autres utilisateurs du réseau pourraient être consultés pour vérifier s'ils jugent pertinent d'effectuer une mise à jour des documents et de l'outil clinique. La pertinence d'une mise à jour plus rapide des recommandations sera par ailleurs évaluée lors de la publication de la mise à jour des lignes directrices du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) sur le trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse, actuellement prévue d'ici la fin de 2024.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Sommeil sécuritaire pour votre bébé. [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/sommeil-securitaire-votre-bebe-brochure.html#a1> (consulté le 2024-02-15).
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Indicateurs de la santé périnatale au Canada 2013 : un rapport du système canadien de surveillance périnatale. Ottawa (Ontario) 2013 .
- Akouamba B, Lai H, Marcantoni W, Mayrand J, Wassf M, Beauchamp S. Les auto-soins pour la santé mentale : définition du concept des auto-soins. Montréal, Qc : CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Unité d'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé et services sociaux (UETMIS-SS); 2021.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). American psychiatric association Washington, DC; 2022.
- American Psychological Association (APA). Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. American Psychological Association; 2019. Disponible à : <https://www.apa.org/depression-guideline> (consulté le 2022-08-24).
- Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open* 2017;7(1):e013372.
- Berg KMBray JENg KCLiley HGGreif RCarlson JN, et al. 2023 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation* 2023;148(24):e187-e280.
- Boucher N, Bairam A, Beaulac-Baillargeon L. A new look at the neonate's clinical presentation after in utero exposure to antidepressants in late pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):334-9.
- Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L. Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 2009;31(3):404-9.
- Bowen A, Bowen R, Butt P, Rahman K, Muhajarine N. Patterns of depression and treatment in pregnant and postpartum women. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2012;57(3):161-7.
- Buccheri RK et Sharifi C. Critical appraisal tools and reporting guidelines for evidence - based practice. *Worldviews on Evidence - Based Nursing* 2017;14(6):463-72.

- Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Antidépresseurs – Grossesse [site Web]. Mise à jour le 23 mars 2023. Disponible à : <https://www.lecrat.fr/3962/> (consulté le 2023-12-29).
- Centre of Perinatal Excellence (COPE). Mental Health Care in the Perinatal Period : Australian Clinical Practice Guideline, 2023 Revision. Australian Government Department of Health 2023.
- Collège des médecins du Québec (CMQ), Ordre des conseillers et conseillères d'orientation du Québec (OCCOQ), Ordre des ergothérapeutes du Québec (OEQ), Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ), Ordre des psychoéducateurs et psychoéducatrices du Québec (OPPQ), Ordre des psychologues du Québec (OPQ), et al. L'exercice de la psychothérapie et des interventions qui s'y apparentent : trouver la frontière entre les interventions de différents professionnels et la psychothérapie. Montréal, Qc; 2018; Disponible à : https://www.orientation.qc.ca/files/OPQ_TravauxInterordres_Complet_FINAL_Web.pdf.
- Coulm B. Médicaments et grossesse, impacts fœtaux et néonataux. *Sages femmes* 2020;19(2):34-8.
- Dama MH et Van Lieshout RJ. Perinatal depression: a guide to detection and management in primary care. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 2023a;
- Dama MH et Van Lieshout RJ. Perinatal Depression: A Guide to Detection and Management in Primary Care. *J Am Board Fam Med* 2023b;13:13.
- Dodd S, Mitchell PB, Bauer M, Yatham L, Young AH, Kennedy SH, et al. Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: An international consensus statement. *World J Biol Psychiatry* 2018;19(5):330-48.
- Eleftheriou G, Zandonella Callegher R, Butera R, De Santis M, Cavaliere AF, Vecchio S, et al. Consensus Panel Recommendations for the Pharmacological Management of Pregnant Women with Depressive Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023a;20(16):6565.
- Eleftheriou G, Zandonella Callegher R, Butera R, De Santis M, Cavaliere AF, Vecchio S, et al. Consensus Panel Recommendations for the Pharmacological Management of Pregnant Women with Depressive Disorders. *Int J Environ Res Public Health* 2023b;20(16):11.
- Elwyn G, O'Connor A, Stacey D, Volk R, Edwards A, Coulter A, et al. Developing a quality criteria framework for patient decision aids: online international Delphi consensus process. *Bmj* 2006;333(7565):417.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement: guide thérapeutique. Editions du CHU Sainte-Justine; 2013.

- Finan E, Campbell DM, Aziz K, McNamara PJ. Mise à jour à l'intention des dispensateurs canadiens du PRN : une analyse fondée sur des cas. *Paediatrics & Child Health* 2017;22(6):354-6.
- Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *Bmj* 2015;350:h1798.
- Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR* D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric services* 2009;60(11):1439-45.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis C-L, Koren G, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry* 2013;74(4):8615.
- Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Archives of general psychiatry* 2010;67(10):1012-24.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336(7650):924-6.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Repérage, diagnostic et prise en charge des troubles psychiques périnataux. France 2020 :. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/reco349_note_cadrage_rbp_troubles_psychiques_perinataux_mel.pdf.
- Hébert V. Grossesses non planifiées: les Québécoises seraient plus à risque [site Web]. 2018. Disponible à : <https://journalmetro.com/actualites/national/1983938/grossesses-non-planifiees-les-quebecoises-seraient-plus-a-risque/#:~:text=Au%20Qu%C3%A9bec%2C%20la%20moiti%C3%A9%20des,et%20gyn%C3%A9cologues%20de%20la%20province>. (consulté le 2022-08-15).
- Hendson L, Shah V, Trkulja S. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou de la sérotonine et de la noradrénaline pendant la grossesse: les effets cliniques chez les nourrissons et les enfants. *Paediatrics & Child Health* 2021;26(5):322-.
- Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa. Outils d'aide à la décision pour les patients. [site Web]. 2015. Disponible à : <https://decisionaid.ohri.ca/francais/methode-dev.html> (consulté le 2023-12-29).
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse - Annexes complémentaires. 2024:112.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Efficacité des interventions psychosociales pour prévenir et traiter les symptômes et troubles mentaux courants. 2022:188.

- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Accès équitable aux services de psychothérapie au Québec. Québec; 2018:97.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans. [site Web]. 2023. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/mieux-vivre/pdf/mieuxvivre2023_guide_complet.pdf (consulté le 2024-02-15).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Santé mentale et troubles mentaux. Gouvernement du Québec; 2019; Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/information-perinatale/fiches/sante-mentale>.
- Institute of Medicine (IOM). Psychosocial interventions for mental and substance use disorders: A framework for establishing evidence-based standards. Washington, DC : National Academies Press; 2015.
- Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L, et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73(8):826-37.
- Kaiser Permanente. Perinatal depression screening, diagnosis, and treatment guideline. Kaiser Foundation Health Plan of Washington. éd 2021. Disponible à : <https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/depression-perinatal.pdf> (consulté le 2022-08-23).
- Koren G et Boucher N. Adverse effects in neonates exposed to SSRIs and SNRI in late gestation--Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16(1):e66-7.
- Lang E, Colquhoun H, LeBlanc JC, Riva JJ, Moore A, Traversy G, et al. Recommandation sur l'utilisation d'instruments de dépistage de la dépression durant la grossesse et la période postnatale. *CMAJ* 2022;194(28):E1000-E9.
- Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal Abstinence Syndrome After In Utero Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Term Infants. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2006;160(2):173-6.
- Lindsay J. Le service social des groupes: concepts et pratique. *Introduction au travail social* 2007:169-91.
- Liu C, Cnattingius S, Bergström M, Östberg V, Hjern A. Prenatal parental depression and preterm birth: a national cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2016;123(12):1973-82.
- MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 6. Special populations: youth, women, and the elderly. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2016;61(9):588-603.
- Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. *Bipolar Disord* 2020;22(8):788-804.

- Malm H, Sourander A, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomaki S, McKeague IW, et al. Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric Disorders: Results From Population-Based National Register Data. *Am J Psychiatry* 2015;172(12):1224-32.
- McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *Journal of Psychopharmacology* 2017a;31(5):519-52.
- McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *Journal of Psychopharmacology* 2017b;31(5):519-52.
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Évolution du nombre et de la proportion de naissances vivantes prématurées, selon diverses caractéristiques et selon la région sociosanitaire (RSS) du lieu de résidence de la mère, Québec. [site Web]. 2023a. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-sante-bien-etre/surveillance-de-la-sante-maternelle-et-foeto-infantile/evolution-du-nombre-et-de-la-proportion-de-naissances-vivantes-prematurees-selon-diverses-caracteristiques/> (consulté le 2023-11-20).
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Services de proximité pour les jeunes en difficulté et leur famille. [site Web]. Gouvernement du Québec; 2023b. Disponible à : <https://www.quebec.ca/famille-et-soutien-aux-personnes/enfance/services-jeunes-difficulte-famille/services-proximite-jeunes-difficulte-famille#:~:text=Le%20suivi%20psychosocial%20fournit%20de,r%C3%B4le%20de%20parent%2C%20s%C3%A9paration%20conjugale%2C> (consulté le 2023-11-29).
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Troubles mentaux fréquents : repérage et trajectoires de service. Québec, Qc : MSSS; 2021; Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002409/>.
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Document de soutien pour le repérage, l'intervention et l'orientation pour les adultes présentant des symptômes associés aux troubles mentaux fréquents dans les services sociaux généraux. Québec, Qc : MSSS; 2020; Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002840/>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement (Chinese edition). *Journal of integrative medicine* 2009;7(9):889-96.
- Moralejo D, Ogunremi T, Dunn K. Scientific writing: Critical Appraisal Toolkit (CAT) for assessing multiple types of evidence. *Canada Communicable Disease Report* 2017;43(9):176.

- Office des professions du Québec. Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé mentale et des relations humaines – Guide explicatif. Québec, Qc : Office des professions du Québec; 2021: Disponible à : https://www.opq.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/Publications/Guides/2020-21_020_Guide-explicatif-sante-rh-26-08-1.pdf.
- Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):524-39.
- Société canadienne de pédiatrie. Dormir en toute sécurité. [site Web]. 2021. Disponible à : https://soinsdenosenfants.cps.ca/handouts/pregnancy-and-babies/safe_sleep_for_babies (consulté le 2024-02-15).
- Sylvestre C. ML. Fausses couches à répétition/ Avortements à répétition : Complications de grossesse chez la mère [site Web]. 2018. Disponible à : <https://www.chusj.org/fr/soins-services/C/complications-de-grossesse/complications-mere/Complications/fausses-couches-avortements-repetition#:~:text=Dans%20la%20population%20g%C3%A9n%C3%A9rale%2C%20le,%C3%A0%201%20sur%203%20grossesses>. (consulté le 2023-11-08).
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: treatment and management. National Institute for Health and Care Excellence; 2022.
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. London : 2020.
- The Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). Assessment and Interventions for Perinatal Depression. 2018. Disponible à : <https://mao.ca/bpg/guidelines/assessment-and-interventions-perinatal-depression> (consulté le 2022-08-23).
- The University of South Florida. 2019-2020 Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults Florida Agency for Health Care Administration; 2020.
- UK National Screening Committee. Screening for antenatal and postnatal mental health problems. 2019. Disponible à : <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/postnatal-depression/> (consulté le 2022-08-24).
- Venkatesh KK, Riley L, Castro VM, Perlis RH, Kaimal AJ. Association of Antenatal Depression Symptoms and Antidepressant Treatment With Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2016;127(5):926-33.

ANNEXE I

Méthodologie

Questions d'évaluation

Dans le but de répondre au mieux aux besoins associés à l'élaboration et à la mise en application de cet outil, les questions d'évaluation ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population, interventions d'intérêt, professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif escompté par les interventions ciblées [*outcome*] et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]).

1. Quelles sont les particularités liées au trouble dépressif caractérisé chez la femme enceinte par rapport à la population générale concernant :
 - a. L'évaluation des symptômes?
 - b. Les critères diagnostiques du trouble dépressif caractérisé?
 - c. Les facteurs de risque de développer un trouble dépressif caractérisé?
2. Quels risques y a-t-il, pour la femme enceinte et l'enfant à naître, à ne pas traiter un trouble dépressif caractérisé ?
3. Quelles sont les meilleures modalités de pratique clinique relatives à l'épisode dépressif caractérisé en période préconception et pendant la grossesse, y compris les éléments dont on doit tenir compte en prévision de l'allaitement, en ce qui concerne :
 - a. Le traitement pharmacologique, y compris l'information sur le choix de la molécule (p. ex. l'histoire thérapeutique, la demi-vie d'élimination et le désir d'allaiter) et les posologies utilisées (p. ex. doses maximales, comment passer d'une molécule à l'autre).
 - b. Les contre-indications absolues et relatives des traitements pharmacologiques (p. ex. selon le trimestre).
 - c. Les critères d'amorce, de suivi et d'arrêt du traitement pharmacologique (p. ex. particularités liées à l'accouchement et au sevrage).
 - d. Les traitements non pharmacologiques (interventions psychosociales et psychothérapeutiques) à considérer
4. Quels sont les risques et complications possibles en lien avec les traitements pharmacologiques utilisés pour traiter l'épisode dépressif caractérisé en première ligne chez la femme enceinte, y compris pour le nourrisson, et les risques pendant l'allaitement ?

Méthodes de synthèse de l'information clinique, des positions et des recommandations issues de la littérature

Type de revue de la littérature

Une revue systématique des documents a été réalisée. Elle présente de l'information, des positions ou des recommandations cliniques pour répondre aux questions d'évaluation 1, 2 et 3 portant sur le diagnostic, les options de traitement et les modalités d'usage des médicaments utilisés pour traiter le trouble dépressif majeur pendant la grossesse, y compris les éléments à prendre en considération en prévision de l'allaitement.

Stratégies de repérage de la littérature

La stratégie de repérage de l'information a été élaborée en collaboration avec une conseillère en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, PsycInfo et CINAHL Complete. La recherche documentaire a été faite en août 2022 et a été limitée aux documents publiés depuis janvier 2017. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Par ailleurs, une mise à jour de cette recherche a été réalisée le 7 novembre 2023 pour repérer les documents qui auraient été publiés pendant les travaux. Une recherche spécifique a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés, en utilisant le moteur de recherche Google.

Une recherche manuelle de la littérature a également été faite en consultant les sites Web d'agences d'évaluation, de sociétés savantes spécialisées dans le domaine et d'organismes de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux et paragouvernementaux à l'international en lien avec le thème des travaux. Seuls les documents de pays dont le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Québec ont été consultés – p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Royaume-Uni, Écosse. Advenant l'annonce sur le site Web qu'une mise à jour d'un document retenu est en cours, l'organisation a été contactée pour connaître la date de parution de la nouvelle publication.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont également été consultés. Les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont aussi été examinées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS).

Les bibliographies des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents. Des ouvrages de référence en santé ont aussi été consultés (p. ex. Stahl, S.M. [2020]. *Prescriber's guide : Stahl's essential psychopharmacology*).

Pour obtenir un complément d'information sur la prise en charge des femmes enceintes ou qui allaitent, le guide intitulé *Grossesse et allaitement – Guide thérapeutique*, rédigé par Ema Ferreira et ses collaborateurs en 2013, a été consulté [Ferreira *et al.*, 2013]. Ce guide, destiné tant aux professionnels de la santé qu'aux étudiants, est une référence québécoise dans le domaine et présente les modalités de traitement, des données sur l'innocuité et des précisions sur les risques associés à la prise d'une médication chez la femme qui prévoit une grossesse, qui est enceinte ou qui allaite.

Critères et processus de sélection des documents

La sélection à partir du titre et du résumé des publications permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérées par la recherche bibliographique, a été effectuée par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous ([Tableau I-1](#)). La sélection à partir de la lecture complète des publications a été faite par deux professionnels scientifiques qui ont appliqué les mêmes critères. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et, lorsque requis, l'avis d'une troisième personne a été considéré. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. La gestion de l'information manquante utile pour la sélection a été faite en contactant les auteurs de la publication; à défaut de réponse, la publication a été exclue. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion lors de la deuxième sélection sont inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA illustrant le processus de sélection des documents est présenté en annexe du rapport [Moher *et al.*, 2009].

Tableau I-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents

Critères d'inclusion	
POPULATION	Adultes et femmes enceintes ou susceptibles d'être enceintes ou d'allaiter, qui ont reçu un diagnostic de trouble dépressif caractérisé
INTERVENTIONS D'INTÉRÊT	Évaluation et traitement du trouble dépressif caractérisé
PROFESSIONNELS VISÉS/TYPE DE PUBLICATION	Prescripteurs Professionnels habilités à traiter le trouble dépressif caractérisé en période périnatale et à prévenir les complications néonatales liées à l'usage d'antidépresseurs pendant la grossesse et l'allaitement
PARAMÈTRES ÉVALUÉS (OUTCOMES)	Les outils d'évaluation Les critères diagnostiques Les facteurs de risque Les risques associés à l'absence de traitement de la maladie Les autres options de traitement, pharmacologiques ou non Les modalités d'usage des médicaments utilisés dans le traitement du trouble dépressif caractérisé : <ul style="list-style-type: none"> • critères d'amorce, de suivi et d'arrêt du traitement, • choix de molécules et leur efficacité • posologies/dosages • contre-indications absolues et relatives

MILIEU ET CONTEXTE CLINIQUE DE L'INTERVENTION	Établissements de santé (p. ex. hôpitaux, GMF) Milieux de vie (p. ex. domicile, CLSC)
ANNÉE DE PUBLICATION	Janvier 2017 à octobre 2023
Critères d'exclusion	
POPULATION	Femmes atteintes d'un trouble mental autre que le trouble dépressif caractérisé
INTERVENTIONS	Anxiolytiques (benzodiazépines, autres)
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Guide de pratique clinique ou autres documents dont la qualité méthodologique a été jugée inadéquate à l'application des différentes grilles d'évaluation ou d'appréciation.

Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'outil d'évaluation de la qualité méthodologique AGREE-GRS (*Global Rating Scale*) a été utilisé pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2010].

La qualité méthodologique des guides de pratique clinique (GPC), des lignes directrices ou de tout autre document présentant des recommandations cliniques n'a été évaluée que si les auteurs avaient élaboré *de novo* des recommandations ou adapté celles d'autres organisations. Par conséquent, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée si des auteurs avaient adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations. Si, pour les besoins des présents travaux, seule de l'information clinique (p. ex. symptômes, signes, diagnostic différentiel) de certains GPC ou de tout autre document présentant des recommandations cliniques s'est avérée utile, la qualité méthodologique de ces guides n'a pas été évaluée, mais la liste de vérification AACODS (*Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance*) [Tyndall, 2008] a été utilisée.

Extraction des données scientifiques

L'extraction de l'information et des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les extractions ont été validées par un deuxième professionnel scientifique.

Analyse critique et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et l'information recensées et en mettant en parallèle la qualité méthodologique et les critères PIPOH des documents analysés.

Méthodes de synthèse des données scientifiques

Type de revue de la littérature

Une revue systématique d'études primaires a été réalisée pour répondre à la question d'évaluation 4 portant sur l'innocuité des agents pharmacologiques indiqués pour le traitement du trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse et l'allaitement.

Stratégies de repérage de la littérature

La stratégie de repérage de la littérature scientifique a été élaborée en collaboration avec une conseillère en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été menée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase et EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, PsycInfo et CINAHL Complete. La recherche documentaire a été réalisée à partir de la date de création des banques de données. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Par ailleurs, une mise à jour de cette recherche a été effectuée le 7 novembre 2023 pour repérer les documents qui auraient été publiés pendant les travaux. Une recherche spécifique a également été faite afin de répertorier les documents qui n'auraient pas été publiés dans des périodiques consultés en utilisant le moteur de recherche Google. Dans le cas où des données de la version publiée pertinentes à l'analyse étaient manquantes, les auteurs de cette publication étaient contactés.

Les bibliographies des publications retenues, des analyses produites par l'*Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* ainsi que des revues narratives repérées en cours de projet et qui brossent un portrait de l'ensemble des méta-analyses publiées sur le sujet ont été parcourues afin de répertorier d'autres études pertinentes.

Critères et processus de sélection des documents

La sélection à partir du titre et du résumé des études primaires permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérées par la recherche bibliographique, a été effectuée par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous ([Tableau I-2](#)). La sélection à partir de la lecture complète des publications a été faite par deux professionnels scientifiques à partir des mêmes critères. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et, lorsque requis, l'avis d'une troisième personne a été considéré. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. La gestion de l'information manquante utile pour la sélection a été faite en contactant, si possible, les auteurs de la publication; à défaut de réponse, la publication a été exclue. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion lors de la deuxième sélection sont inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA illustrant le processus de sélection des documents est présenté en annexe du rapport [Moher *et al.*, 2009].

Tableau I-2 Critères d'inclusion et critères d'exclusion

Inclusion	
Population	Femmes enceintes
Intervention	Usage d'antidépresseurs (ou de médication adjuvante) indiqués en première ligne pour le traitement du trouble dépressif caractérisé : <ul style="list-style-type: none"> • ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) • IRSN (duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine, lévomitilnacipran) • ATC (désipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine, doxépine) • Autres antidépresseurs (bupropion, mirtazapine, vortioxétine, vilazodone, trazodone) • Antipsychotiques (brexpiprazole, quétiapine et aripiprazole)
Comparateur	Placébo, aucun traitement pharmacologique (mères en santé ou mères avec symptômes ou diagnostic de dépression non traitée), traitement non pharmacologique
Paramètres d'intérêt	<u>Risques et complications des traitements pharmacologiques</u> : la tératogénicité, la toxicité obstétricale et fœtale ainsi que la psychotératogénicité ou tératogénicité comportementale (p. ex. âge gestationnel, naissance prématurée, risques de séjour en soins intensifs, anomalies congénitales [y compris les malformations cardiaques], syndrome d'inadaptation néonatal, détresse respiratoire, hypertension pulmonaire néonatale, faible poids à la naissance, hypoglycémie, diminution du score Apgar, trouble du spectre de l'autisme, trouble du déficit de l'attention)
Langue	Anglais ou français
Type de documents	Essais contrôlés à répartition aléatoire ou essais cliniques à répartition non aléatoire Études observationnelles (études de cohortes, études cas-témoins)
Exclusion	
Devis	Revue systématique comportant ou non une méta-analyse Rapports de cas, séries de cas, éditoriaux, lettres à l'éditeur, opinions d'experts, thèses, résumés de congrès, rapports et études publiées sans révision par les pairs, protocoles et enregistrements d'essais en cours
Intervention	Anxiolytiques (benzodiazépines, autres)

Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des études primaires sélectionnées a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les grilles ou outils d'évaluation de la qualité méthodologique qui ont été utilisés sont les suivants :

- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ou la liste *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) pour les études de cohortes [Buccheri et Sharifi, 2017; Moralejo *et al.*, 2017].

Extraction de l'information, recommandations et positions

L'extraction des caractéristiques des études primaires retenues et des données scientifiques répondant aux questions d'évaluation a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. L'information extraite a été validée par un deuxième professionnel scientifique. Si requis, les auteurs de ces publications ont été contactés.

Les tableaux d'extraction ont été enregistrés dans un répertoire dont l'accès est réservé aux membres de l'équipe de projet. Ces tableaux ont été présentés aux différentes parties prenantes afin d'alimenter les discussions.

Analyse critique et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les résultats des différentes études primaires puis en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats.

Analyses statistiques complémentaires

Analyse et synthèse

Les résultats d'études primaires ont été résumés uniquement sous la forme d'une synthèse thématique en fonction des résultats d'intérêt relatifs aux aspects évalués.

Méta-analyses et analyses complémentaires

Lorsque cela était jugé pertinent et pour faciliter la synthèse des différentes études, un rapport de cotes (RC), un risque relatif (RR) ou un rapport de risque instantané (RRI) associé à un intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été calculés par un biostatisticien pour la mesure de l'effet combiné regroupant l'ensemble des études ainsi que pour chaque étude individuellement lorsque nécessaire. En présence d'au moins deux études, une méta-analyse à partir de données agrégées, basée sur un modèle à effets aléatoires, a été effectuée pour estimer l'effet combiné. Ce modèle tient compte de la variabilité aléatoire entre les études en plus de la variabilité à l'intérieur d'une même étude. Concernant les études où aucun événement n'a été rapporté dans l'un ou l'autre des deux groupes comparés, une correction relative à la continuité a été appliquée en

ajoutant 0,5 événement à ces deux groupes afin de permettre le calcul du RC ou du RR. Une valeur de $p < 0,05$ est employée pour détecter une variation significative du risque d'événement entre les deux groupes comparés (écart). La différence du risque absolu a également été calculée pour mesurer l'écart entre le risque d'événement dans les deux groupes comparés lorsqu'une association statistiquement significative était observée.

Pour tester l'hétérogénéité de l'ensemble des études retenues, le test Q de Cochran a été appliqué et une exploration visuelle des données a été faite à l'aide d'un graphique en forêt (*forest plot*). L'hétérogénéité des résultats de ces études a été quantifiée en utilisant la statistique du I^2 [Higgins et Green, 2008]. Ainsi, un I^2 de 50 % à 75 % est un indicateur d'hétérogénéité modérée, tandis qu'un I^2 supérieur à 75 % est un indicateur de forte hétérogénéité entre les études. Le biais de publication a été évalué à l'aide du graphique en entonnoir (*funnel plot*).

Une analyse de sensibilité a été faite pour estimer l'influence des études de cohortes ou des cas-témoins sur l'effet mesuré. Une analyse de sensibilité a également été effectuée en retirant chaque étude, une à la fois, afin d'évaluer l'influence que peut avoir une étude en particulier sur l'estimation de l'effet combiné. La stabilité est souhaitée pour interpréter les résultats avec une plus grande confiance.

Appréciation du niveau de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt

L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux selon les critères de la méthode GRADE : les limites méthodologiques et scientifiques (p. ex. prise en considération des facteurs de confusion pertinents), l'hétérogénéité des données (p. ex. variabilité des résultats), le caractère direct des données (p. ex. la transférabilité, la généralisabilité des résultats à la population cible), la précision des données (p. ex. la largeur de l'intervalle de confiance) et les biais de publication [Guyatt *et al.*, 2008]. Cette appréciation a été faite indépendamment par deux professionnels scientifiques. À défaut d'un consensus, l'avis d'une troisième personne a été demandé. Un niveau de certitude de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et très faible. Ce niveau reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats.

Méthodes de synthèse des données contextuelles

Type de revue de la littérature

Une revue narrative a été réalisée pour documenter divers aspects entourant les interventions thérapeutiques indiquées pour le traitement du trouble dépressif majeur chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Stratégie de repérage et de collecte

Les listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à l'intention des établissements et du régime public d'assurance médicaments ont été consultées durant les travaux.

Extraction de l'information

L'extraction a été faite par un seul professionnel scientifique, et aucune validation par une deuxième personne n'a été effectuée.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été réalisée en soulignant les similitudes et les divergences des documents analysés et de l'information recensée.

Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations

Les recommandations cliniques élaborées par l'INESSS sont le fruit de l'appréciation de l'information et des recommandations issues de la littérature, de la perspective d'experts ou de cliniciens québécois ainsi que d'éléments contextuels propres au Québec. L'information contextuelle et les différentes perspectives ont été obtenues principalement par la consultation de parties prenantes qui ont participé aux travaux du comité consultatif mis en place dans le cadre des travaux. Ces échanges ont permis de comparer les données scientifiques et l'information recensées dans la littérature à celles issues de la pratique clinique québécoise.

Stratégies de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie

Comité consultatif

Afin, notamment, de documenter la perspective des cliniciens, experts et chercheurs et de préciser les enjeux professionnels et organisationnels, un comité consultatif a été mis sur pied au commencement du projet. De plus, les membres du comité consultatif ont orienté le choix des paramètres d'intérêt. Ce comité était composé de psychiatres spécialisés en périnatalité, d'une obstétricienne, d'omnipraticiens pratiquant en périnatalité, d'une sage-femme, d'un pédiatre, de pharmaciens ainsi que d'une infirmière praticienne spécialisée en première ligne et expérimentée en suivi de grossesse.

Les membres ont été sélectionnés avec comme objectifs la diversité professionnelle et géographique, la crédibilité scientifique ainsi que des connaissances et expériences cliniques. Le comité consultatif avait pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Dans le cadre des présents travaux, les membres ont été invités à partager leur point de vue à propos de l'usage des traitements pharmacologiques indiqués pour traiter le trouble dépressif caractérisé pendant la grossesse. De plus, des professionnels qui exercent dans le domaine psychosocial et psychologique, particulièrement pendant la grossesse, ont été invités à partager leur expérience et leur point de vue sur les aspects non pharmacologiques de l'outil d'aide à la décision clinique. Ce groupe de professionnels était composé de professeurs-chercheurs, de travailleuses sociales, d'une psychologue et d'un chef du continuum des services en santé mentale.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique. Ces documents indiquent la date, le lieu, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi effectué. Les comptes rendus ont été validés par un autre membre de l'équipe et par les membres présents aux rencontres. Les documents ont été consignés dans un espace de travail commun.

Comité délibératif permanent – modes d'intervention en santé

Le comité délibératif permanent – modes d'intervention en santé a également contribué aux travaux en émettant des commentaires et en soulevant des enjeux cliniques et organisationnels à l'étape du plan de réalisation. Sa composition est présentée dans les pages liminaires de ce rapport.

Perspective de patientes ou de patientes partenaires

Par ailleurs, afin d'intégrer la perspective des femmes qui ont vécu un épisode de dépression majeure pendant leur grossesse, trois patientes ont participé à l'ensemble des travaux et ont été incluses au sein du comité consultatif. Les modalités de recrutement des patientes partenaires ont été discutées et élaborées en collaboration avec le Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP). Ces personnes ont également été identifiées par l'intermédiaire des réseaux sociaux et d'organismes qui travaillent en périnatalité. Elles ont sensibilisé l'équipe de projet aux préoccupations émergentes et ont partagé leur point de vue sur les différents enjeux liés à l'applicabilité et à l'acceptabilité sociale des recommandations élaborées. De plus, elles ont apporté un éclairage sur les éléments qui soutiennent la prise de décision chez la femme enceinte et ont partagé leur expérience personnelle face au dilemme que rencontrent les mères entre leur propre santé mentale et les risques de nuire au bébé.

Analyse et synthèse

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des transcriptions d'entrevues, des comptes rendus et de la compilation des réponses au sondage numérique, par un professionnel scientifique et en fonction de thèmes liés aux questions d'évaluation et qui avaient préalablement été définis par l'équipe de projet. Une portion de l'information ainsi extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des patientes et celle des cliniciens dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer les informations tirées des différentes perspectives recueillies.

Processus et méthode d'élaboration des recommandations cliniques et des outils

Groupe de travail

Le groupe de travail qui a pour rôle de collaborer à l'élaboration des recommandations cliniques et des outils est le même que celui constitué pour recueillir la perspective des divers cliniciens (voir la section sur le comité consultatif ci-haut).

Processus et méthode d'élaboration de l'outil d'aide à la décision

Le choix du contenu et l'élaboration de l'outil clinique ont été faits avec le comité consultatif. Ainsi, pour chaque question d'évaluation, un tableau a été présenté au comité consultatif. Il mettait en parallèle 1) l'information clinique ou les recommandations de bonnes pratiques cliniques 2) l'information contextuelle 3) les savoirs expérientiels et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve.

En considérant les données scientifiques, les recommandations et positions d'autres organisations, les enjeux contextuels et la perspective des cliniciens consultés, des propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés ci-dessous ([Tableau I-3](#)). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices associés à l'adoption d'une recommandation excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Tableau I-3 Formulation des recommandations

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts, un niveau de preuve scientifique modéré à élevé est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est efficace (coût efficace). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action.</p> <p><i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte... », « ... devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter... » « ... est fortement suggérée », « ... est non conseillée... ». « ... ne permet pas de soutenir... »</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts, un niveau de preuve scientifique faible à modéré est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficace (coût efficace). ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieuses sont disponibles et peuvent être considérées. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle,</p> <p><i>Exemple : « ... l'intervention X pourrait considérer... »; « l'usage de... pourrait être considérée... »</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant. Les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel. 	<p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>

Les membres du comité ont par la suite échangé, dans un processus délibératif informel, sur l'ensemble de la preuve en vue d'élaborer ces documents. Dans un deuxième temps, les membres du comité ont dû se prononcer sur les documents finaux, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Le contenu a été retenu s'il obtenait l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information/recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée.

Le contenu a été élaboré en considérant la qualité de la preuve scientifique, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec. Le processus d'élaboration des documents a également requis d'examiner, avec le comité consultatif, la portée de leur application sur la population cible et les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

À la suite des rencontres, l'outil clinique et le rapport en soutien ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires.

Les documents ont ensuite été présentés aux lecteurs externes. Un retour par courriel vers les membres du comité consultatif a été fait lorsque des changements au contenu étaient proposés par d'autres parties prenantes afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les directives.

Processus et méthode d'élaboration de l'outil d'aide à la décision partagée

Les grandes sections de l'outil ainsi que leur contenu spécifique ont été élaborées avec le comité consultatif, ce qui incluait la participation de patientes partenaires qui avaient déjà présenté un trouble dépressif pendant une grossesse antérieure. Par la suite, l'outil d'aide à la décision partagée a été élaboré à partir du modèle d'aide à la décision d'Ottawa [Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, 2015]. Ce modèle propose qu'un choix éclairé soit favorisé à partir d'un processus décisionnel où le professionnel de la santé et la personne concernée travaillent ensemble pour clarifier : a) les différentes options thérapeutiques disponibles, b) les risques et les bénéfices associés à chacune des options, et c) les valeurs et les préférences relatives aux options pour identifier ce qui est le plus important pour la personne. L'élaboration de l'outil a été guidée aussi par les critères établis par l'IPDAS (*International Patient Decision Aid Standards*) [Elwyn et al., 2006].

Des versions préliminaires de l'outil ont été proposées aux membres du comité consultatif. Ces derniers ont alors été invités à formuler des commentaires et à proposer des modifications selon leur expertise et leur expérience. Afin de s'assurer que l'outil était utile et adapté à la réalité des femmes qui présentaient différents niveaux de littératie, de futures utilisatrices potentielles appartenant à différentes régions du Québec ont été consultées. Des entrevues individuelles ont été réalisées pour évaluer le contenu et la forme de l'outil (p. ex. clarté de l'information présentée, longueur, présentation visuelle). La rencontre a été enregistrée avec l'accord des participantes afin de faciliter les

analyses. L'enregistrement a été effacé une fois les analyses terminées. Les commentaires de ces participantes ont été analysés et intégrés, le cas échéant, par l'équipe de projet.

Processus de validation externe

L'outil clinique et le rapport en soutien ont été envoyés à quatre lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec.

De plus, afin de s'assurer de la qualité globale des outils de transfert de connaissance, de leur clarté et de la complétude de l'information présentée ainsi que de l'applicabilité, une consultation de futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec a été effectuée par le biais d'un sondage en ligne afin de recueillir leurs commentaires sur les outils.

Tous les commentaires recueillis ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés au document final, le cas échéant.

Le nom et l'affiliation des lecteurs externes et des futurs utilisateurs sont présentés dans les pages liminaires du rapport en soutien.

Confidentialité et aspects éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants.

Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, a déclaré les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a également été invitée à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les

situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles est divulgué publiquement dans les pages liminaires de l'avis, par souci de transparence.

Gestion des références

La gestion des références a été faite avec le logiciel bibliographique EndNote. Les publications ont été classées par groupes identifiés selon les questions d'évaluation et l'information pertinente à inclure dans le rapport. Le fichier EndNote a été enregistré dans un répertoire électronique réservé au projet et géré par les membres de l'équipe de projet.

ANNEXE II

Description des documents retenus

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier 4 983 publications, parmi lesquelles ont été retenus :

- 24 guides de pratique clinique (GPC) qui abordent les aspects cliniques de la dépression en période périnatale ou pour la population générale;
- 167 études de cohortes et 21 études cas-témoins.

Parmi les GPC retenus, 7 portent spécifiquement sur les soins de santé mentale en période périnatale, soit :

- un GPC produit par le Center of Perinatal Excellence : *Mental Health Care in the Perinatal Period, Australian Clinical Practice Guideline* [COPE, 2023];
- un GPC produit par Manish H. Dama et Ryan J. Van Lieshout : *Perinatal Depression : A Guide to Detection and Management in Primary Care* [Dama et Van Lieshout, 2023b];
- un GPC produit par un panel d'experts engagés dans différences sociétés savantes en Italie : *Consensus Panel Recommendations for the Pharmacological Management of Pregnant Women with Depressive Disorders* [Eleftheriou et al., 2023b];
- un GPC produit par Kaiser Permanente : *Perinatal Depression Screening, Diagnosis, and Treatment Guideline* [Kaiser Permanente, 2021];
- un GPC produit par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) : *Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance* [NICE, 2020];
- un GPC produit par l'Association des infirmières et infirmiers autorisés de l'Ontario (RNAO) : *Assessment and Interventions for Perinatal Depression* [RNAO, 2018];
- un GPC produit par la British Association for Psychopharmacology (BAP) : *British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017* [McAllister-Williams et al., 2017a].

Le processus de sélection des études est présenté sous forme d'un diagramme de flux selon le modèle PRISMA [Moher et al., 2009] à la figure B-1 de l'annexe B du document *Annexes complémentaires*. La liste complète des publications retenues, de même que celle des publications exclues lors de la deuxième sélection, ainsi que les raisons de leur exclusion est présentée dans l'annexe C du document *Annexes complémentaires*.

Le GPC du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) a aussi été retenu à titre contextuel et comme élément de comparaison, bien qu'il soit antérieur à la

période de la recherche [MacQueen *et al.*, 2016]. L'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus est présentée à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*. La qualité méthodologique des 24 guides de pratique clinique et des 188 études primaires a été jugée adéquate selon la grille AGREE GRS et ASPC, respectivement. Par ailleurs, le document de principe de la Société canadienne de pédiatrie [Hendson *et al.*, 2021] a également été conservé, malgré l'impossibilité d'en évaluer la qualité méthodologique, en raison de sa pertinence contextuelle. Ce document a toutefois été évalué selon la liste de vérification AACODS.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

