

Informations pour les cliniciens au sujet de l'étude pharmaco-épidémiologique de Bérard et al "Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children", publiée dans le journal JAMA Pediatrics

- Q:** Est-ce que cette étude indique que les mères ne devraient pas prendre les antidépresseurs pendant la grossesse?
- R:** Cette étude ne répond pas à la question. Pour y répondre, il faut être conscient des risques reliés au traitement ainsi que les risques de la pathologie sous-jacente non-traitée.
- Ne pas traiter la dépression comporte des risques très élevés:
 - Risque de dépression post-partum évalué à 50-62%
 - Une augmentation d'environ deux fois les risques de mort-nés, d'anomalies congénitales majeures, de faible poids à la naissance, de naissance prématurée et de retard du développement chez le bébé
 - L'arrêt des antidépresseurs pendant la grossesse augmente à plus de 50% le risque pour une femme de rechuter en dépression pendant la grossesse ou en post-partum.
- Q:** Est-ce que cette étude démontre que les patients ont 87% de chances d'avoir un enfant autiste si celles-ci ont pris des antidépresseurs pendant la grossesse, comme mentionné dans les médias?
- R:** Non, en fait, l'exposition prénatale aux antidépresseurs représente un risque absolu de moins de 1% (0.87%), tel qu'indiqué par les auteurs, si on inclue dans l'échantillon tous les enfants pour lesquels il y a une suspicion d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA). Ceci augmenterait le risque de 1% à 1.87%. De plus, il n'existe pas de lien entre l'exposition prénatale aux antidépresseurs et les troubles du spectre de l'autisme lorsque l'étude comparative s'est limitée aux enfants formellement diagnostiqués par un psychiatre ou un neurologue.
- Q:** Est-ce la seule étude qui compare le lien entre les antidépresseurs pendant la grossesse et les TSA?
- R:** Non, en fait, trois autres études importantes et bien réalisées (échantillonnage moyen de 430,000 enfants) n'ont pas trouvé de lien entre l'exposition prénatale aux antidépresseurs et les troubles du spectre de l'autisme. Dans les cinq études plus petites démontrant des liens positifs (avec un échantillonnage moyen de 45,000 enfants), l'historique de dépression de la mère a presque réduit à néant le lien entre les antidépresseurs et les troubles du spectre de l'autisme, ce qui suggère que c'est la dépression pendant la grossesse (plutôt que le traitement antidépresseur) qui augmente le risque d'autisme.

Q: Je comprends qu'il y a certaines limites dans la façon dont l'étude a été réalisée? Quelles sont ces limites?

R : Les limites notées comprennent le fait de ne pas contrôler les comparaisons multiples de même que ne pas contrôler les facteurs qui ont déjà été liés à l'autisme, augmentant ainsi le risque de faux-positifs. Quelques facteurs non contrôlés:

- les antécédents familiaux d'autisme ou autres troubles psychiatriques
- des facteurs obstétricaux indésirables tels un faible poids à la naissance ou une naissance prématurée
- l'usage du tabac, de l'alcool ou de drogues pendant la grossesse
- l'indice de masse corporelle de la mère
- l'âge du père
- la prise de médicaments (étant donné que l'exposition est basée sur la mère qui a demandé une ordonnance pour des antidépresseurs au moins une fois pendant la grossesse)

Q: Compte tenu de cette étude, devrais-je modifier ma pratique de façon significative?

R: Non. Comme d'habitude, vous devez évaluer les risques de prescrire des antidépresseurs pendant la grossesse et ceux d'une dépression insuffisamment ou non-traitée pendant la grossesse. Cependant, vous devriez évaluer la possibilité de discuter avec les patientes qui planifient une grossesse ou qui sont enceintes des résultats tant positifs que négatifs des différentes études. Au cours de cette discussion, il sera important d'expliquer les risques d'une dépression non-traitée et la petite portion de risques (moins de 1%) liée à l'exposition des antidépresseurs. Finalement, nous recommandons de discuter brièvement des limites de la littérature actuelle.

EN BREF:

L'analyse des risques versus des avantages se fait tous les jours chez les femmes, leurs partenaires et les cliniciens impliqués en psychiatrie. Ces éclats médiatiques néfastes se traduisent par de nombreuses femmes ayant des antécédents de dépression qui cessent de prendre leurs antidépresseurs, augmentant ainsi leurs chances de rechuter en dépression à plus de 50%. La dépression pré et post natales comportent des risques connus et quantifiables pour la mère et l'enfant. Chaque décision de traitement pour une femme enceinte doit donc peser le pour et le contre entre ces risques connus et les risques liés à la prise de médicaments. En tant que société, nous devons être très prudents et éviter de d'exagérer les risques associés au traitement des maladies mentales.

Références :

- Boukhris T, Sheehy O, Motttron L, et al. Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. JAMA Pediatr 2015. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3356
- King BH. Assessing risk of autism spectrum disorder in children after antidepressant use during pregnancy. JAMA Pediatr 2015. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3493
- Centers for Disease Control and Prevention. Autism Spectrum Disorder (ASD), 2015. <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html> [En ligne, consulté le 15 décembre 2015]
- Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. Mol Psychiatry 2015;20(6):727-34.
- Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, et al. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry. 2011 Nov;68(11):1104-12.
- Martin B, St-André M. Dépression et troubles anxieux. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2e éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine, 2013 :1017-42.
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, et al. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2014;44(10):2558-67.
- Hamilton J. A new study raises old questions about antidepressants and autism, 2015. <http://www.npr.org/sections/health-shots/2015/12/14/459665937/a-new-study-raises-old-questions-about-antidepressants-and-autism> [En ligne, consulté le 15 décembre 2015]
- Harrington RA, Lee LC, Crum RM, et al. Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. Pediatrics 2014;133(5):e1241-8.
- Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. N Engl J Med 2013;369(25):2406-15.
- Rai D, Lee BK, Dalman C, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. BMJ 2013;346:f2059.
- Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. Clin Epidemiol 2013;5:449-59.

Information for clinicians regarding Berard et al.'s study 'Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children', published in JAMA Pediatrics

Q: Does this study indicate that mothers should not take antidepressants during pregnancy?

A: This study does not answer the question about whether mothers with depression should or should not take antidepressants.

- The risks of untreated depression are high:
 - 50-62% risk of postpartum depression
 - an approximately 2-fold increase in the risks of stillbirth, major congenital anomalies, low birth weight, preterm birth, and developmental delay in the baby
- Stopping antidepressants during pregnancy also raises to more than 50% the risk a woman will relapse into depression during pregnancy or during the postpartum period.

These risks must be weighed against the risks of continuing antidepressants during pregnancy.

Q: Does this study show that patients have 87% chance of having a child with autism if she took antidepressants during pregnancy, as mentioned in the media?

A: No. In fact, the absolute risk increase with prenatal antidepressant exposure, as reported by the authors, was less than 1% (0.87%) when including in the sample all kids for whom there was a suspicion of autism spectrum disorders (ASD). This would indicate a risk that increases from the population base rate of ASD of 1% to 1.87%. Further, there was no association between prenatal antidepressant exposure and ASD when the sample was restricted to children formally diagnosed with ASD by a psychiatrist or a neurologist.

Q: Is the study the only one looking at the link between antidepressants during pregnancy and autism?

A: No. In fact, three other large, well-designed studies (average sample size of 430 000 children) did NOT find an association between prenatal exposure to antidepressant medication and autism spectrum disorders. In the five studies showing positive associations (smaller average sample size of 45 000 children), controlling for maternal history of depression almost nullified the association between antidepressants and autism spectrum disorders, suggesting that it is depression during pregnancy (rather than antidepressant treatment) that increases the risk of autism.

Q: I heard that the way the study was conducted has some limitations. What are these limitations?

A: Noted limitations include not controlling for multiple comparisons, as well as not controlling for factors that have been previously linked with autism, therefore increasing the risk of false positive findings. Examples of factors not controlled for are:

- family history of autism and of other psychiatric disorders
- adverse obstetrical factors such as low birth weight and preterm birth
- maternal smoking, alcohol and drug use
- maternal body mass index
- paternal age
- actual pill-taking (as the exposure was based on the mother filling a prescription for antidepressants at least once during pregnancy)

Q: Should I significantly modify my practice because of this study?

A: No. As usual, you are expected to weigh the risks of taking antidepressants during pregnancy to those of untreated, or inadequately treated, depression during pregnancy. However, you should consider discussing the results of both positive AND negative studies with patients planning to become pregnant or currently pregnant. During this discussion, it will be important to explain the risks of untreated depression and the small portion of risk thought to be explained by antidepressant exposure (less than 1%). Finally, we recommend briefly discussing the limitations of the current literature.

IN SUM:

A risk-benefit analysis occurs daily among women, their partners, and clinicians involved in psychiatry. Such harmful headlines result in many women with a history of depression stopping their antidepressant medication, increasing their chance of relapsing to more than 50%. Both antenatal and postnatal depression have known and quantifiable risks to mother and child, and every treatment decision for a pregnant woman must balance those known risks against any risks of medication. As a society, we must be very cautious about overly and falsely advertising the risks associated with psychiatric treatment.

References:

- Boukhris T, Sheehy O, Motttron L, et al. Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. JAMA Pediatr 2015. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3356
- King BH. Assessing risk of autism spectrum disorder in children after antidepressant use during pregnancy. JAMA Pediatr 2015. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3493
- Centers for Disease Control and Prevention. Autism Spectrum Disorder (ASD), 2015. <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html> [En ligne, consulté le 15 décembre 2015]
- Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. Mol Psychiatry 2015;20(6):727-34.
- Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, et al. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry. 2011 Nov;68(11):1104-12.
- Martin B, St-André M. Dépression et troubles anxieux. Dans : Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2e éd. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine, 2013 :1017-42.
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, et al. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2014;44(10):2558-67.
- Hamilton J. A new study raises old questions about antidepressants and autism, 2015. <http://www.npr.org/sections/health-shots/2015/12/14/459665937/a-new-study-raises-old-questions-about-antidepressants-and-autism> [En ligne, consulté le 15 décembre 2015]
- Harrington RA, Lee LC, Crum RM, et al. Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. Pediatrics 2014;133(5):e1241-8.
- Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. N Engl J Med 2013;369(25):2406-15.
- Rai D, Lee BK, Dalman C, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. BMJ 2013;346:f2059.
- Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. Clin Epidemiol 2013;5:449-59.

