

Université de Montréal

Utilisation des médicaments pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) durant la grossesse et le risque de TDAH et de malformations congénitales chez l'enfant

Par

Maxim Lemelin

Département des sciences pharmaceutiques

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée aux Études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (PhD)

Sciences pharmaceutiques, option Médicament et santé des populations

Octobre 2021

© Maxim Lemelin, année 2021

Université de Montréal

Faculté de Pharmacie

Cette thèse intitulée

Utilisation des médicaments pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) durant la grossesse et le risque de TDAH et de malformations congénitales chez l'enfant

Présenté par

Maxim Lemelin

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Lucie Blais

Président-rapporteur

Anick Bérard

Directeur de recherche

Catherine Beauchemin

Membre du jury

Martin Gignac

Examineur externe

Résumé

Introduction : Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par l'inattention et/ou l'hyperactivité-impulsivité. Le TDAH est un trouble fréquent qui affecte environ 5% à 8% des enfants et des adolescents, et 4% des adultes. Les lignes directrices recommandent un traitement pharmacologique comme traitement de première intention pour le TDAH chez l'adulte. Bien que rare, il y a une augmentation constante de l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez les adultes, y compris les femmes en âge de procréer et durant la grossesse. Ils représentent donc une exposition aux médicaments de plus en plus fréquente. Le TDAH non traité a un impact sur le bien-être ainsi que sur la santé psychosociale de la femme. D'ailleurs, il est associé à d'importants problèmes professionnels, interpersonnels et psychosociaux. Les préoccupations concernant l'exposition *in utero* aux médicaments pour traiter le TDAH reposent principalement sur l'impact que ces derniers peuvent avoir sur le fœtus.

Objectifs : Cette thèse comprend trois volets de recherche liés à l'utilisation des médicaments psychostimulants et non stimulants dans le traitement du TDAH durant la grossesse. Le **premier volet de recherche** vise à décrire la prévalence d'utilisation, les dosages et les déterminants de l'utilisation des différents médicaments dans le traitement du TDAH chez les femmes enceintes. Le **second volet de recherche** consiste à évaluer l'association entre l'utilisation de médicaments pour le TDAH chez la femme enceinte et le risque de TDAH chez l'enfant. Le **troisième volet de recherche** est subdivisé en deux parties. La première partie visant à déterminer l'association entre l'exposition aux médicaments pour le TDAH au premier trimestre et le risque de malformations congénitales majeures (MCMs). La seconde partie consiste à évaluer l'impact du biais de sélection dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales en utilisant des cohortes d'étude basées sur différents critères d'éligibilité.

Méthodologie : Le programme de recherche est basé sur les données de la Cohorte des grossesses du Québec (CGQ). Dans le **premier volet** de cette thèse, nous avons effectué une étude de cohorte longitudinale chez les femmes couvertes par le régime d'assurance médicaments de

la RAMQ de 1998 à 2015 pour identifier la prévalence et les déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH. Les déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse ont été estimés avec des équations d'estimation généralisées. Dans le **second volet** nous avons utilisé un devis d'étude de cohorte pour mesurer le risque de survenue de TDAH chez l'enfant à la suite de l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH. Une analyse de survie pour modéliser le temps à la survenue de l'événement a d'abord été menée. Par la suite, pour prendre en compte les facteurs intrafamiliaux invariants non mesurés dans le premier modèle d'analyse, nous avons évalué le risque de TDAH chez l'enfant par l'intermédiaire d'une analyse de type « siblings ». Dans le **troisième volet**, nous nous sommes intéressés à l'aspect épidémiologique et méthodologique des études périnatales antérieures dans l'évaluation du risque de malformations congénitales majeures. Compte tenu des limites méthodologiques relatives aux études antérieures, nous avons effectué une étude de cohorte incluant tous les enfants singletons nés à terme, les mortinaissances et les avortements induits et planifiés afin d'évaluer le risque de malformations congénitales majeures et l'impact d'un biais de sélection potentiel dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales.

Résultats : Les résultats du **projet 1** ont démontré que la prévalence de l'utilisation de médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes au Québec a augmenté de façon significative entre 1998 et 2015. Les résultats du **projet 2** ont permis de constater que l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH n'était pas associée à un risque accru de TDAH chez les enfants. Nos analyses combinant la régression de Cox et l'analyse de type « sibling » suggèrent que l'association est due à des facteurs environnementaux génétiques et/ou familiaux. Finalement, les résultats du **projet 3** ont démontré que l'utilisation de médicaments pour le TDAH au cours du premier trimestre augmente le risque de MCMs de 29% chez les nouveau-nés, en particulier de malformations cardiaques. La définition des critères d'inclusion n'expliquerait pas l'ampleur du risque de MCM associé à l'utilisation de médicaments pour le TDAH.

Conclusion : Ce programme de recherche dresse un portrait global de l'usage et des risques des traitements pharmacologiques spécifiques au TDAH chez les femmes enceintes au Québec. L'usage des médicaments psychostimulants et non stimulants dans le traitement du TDAH durant la grossesse augmente significativement au fil du temps. L'exposition *in utero* aux médicaments

pour traiter le TDAH ne serait pas associée à un risque accru de TDAH chez les enfants. De ce fait, l'association est très probablement due à des facteurs environnementaux génétiques et/ou familiaux. Bien que les conséquences fœtales de l'exposition prénatale restent à déterminer, l'utilisation de ces médicaments dans le traitement du TDAH au cours du premier trimestre augmente le risque de malformations congénitales majeures chez le nouveau-né. Ainsi, ces informations sont importantes dans l'évaluation des stratégies de traitement du TDAH chez les femmes enceintes.

Mots-clés : trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité, TDAH, grossesse, périnatalité, malformations congénitales, médications, prévalence, analyse sibling, cohorte, Cohorte des grossesses du Québec.

Abstract

Introduction: Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by inattention and/or hyperactivity-impulsivity. ADHD is a common disorder that affects about 5% to 8% of children and adolescents, and 4% of adults. Guidelines recommend pharmacological treatment as the first-line treatment for adult ADHD to manage symptoms and impairments. Although rare, the use of these drugs in adults, including women of childbearing age, has increased significantly. They therefore represent an increasingly frequent exposure to these drugs during pregnancy. Untreated ADHD has an impact on the well-being as well as on the psychosocial health of women. Moreover, it is associated with important professional, interpersonal and psychosocial problems. Concerns about *in utero* exposure to ADHD drugs are based primarily on the impact they may have on the fetus.

Objectives: This thesis includes three research projects related to the use of psychostimulant and nonstimulant drugs in the treatment of ADHD during pregnancy. The **first project** of the research aims is to describe the prevalence of use, the dosages and the determinants of the use of the different drugs in the treatment of ADHD in pregnant women. The **second project** of the research is to assess the association between the use of ADHD drugs in pregnant women and the risk of ADHD in children. The **third research project** is subdivided into two parts. The first part aims to determine the association between exposure to ADHD drugs in the first trimester and the risk of major congenital malformations. The second part consists of evaluating the impact of selection bias in perinatal pharmacoepidemiologic studies using study cohorts based on different eligibility criteria.

Methodology: The research program is based on data from the Quebec Pregnancy Cohort (QPC). In the **first project** of this thesis, we carried out a longitudinal cohort study among women covered by the RAMQ drug insurance plan from 1998 to 2015 to describe the prevalence and identify the determinants of the use of ADHD medication. The determinants of ADHD medication use during pregnancy were estimated with generalized estimation equations. In the **second project**, we used a cohort study design to measure the risk of ADHD in children following *in utero*

exposure to ADHD medications. A survival analysis to model the time of onset of the event was first performed. Subsequently, to take into account the invariant intrafamily factors not measured in the first model, we assessed the risk of ADHD in children with a sibling design. In the **third project**, we looked at the epidemiological and methodological aspect of previous perinatal studies in assessing the risk of major congenital malformations. Given the methodological limitations of previous studies, we performed a cohort study including all singletons born at term, stillbirths and induced/planned abortions in order to assess the risk of major congenital malformations and the impact of a potential selection bias in perinatal pharmacoepidemiologic studies.

Results: The results of the **first project** demonstrated that the prevalence of ADHD medication use among pregnant women in Quebec increased significantly between 1998 and 2015. The results of the **second project** showed that exposure *in utero* medication for ADHD was not associated with an increased risk of ADHD in children. Our method of analysis combining Cox regression and sibling analysis suggests that the association is due to genetic and/or familial environmental factors. Finally, the results of the **third project** demonstrated that the use of ADHD medication during the first trimester increases the risk of MCMs by 29% in live-born singletons, especially heart defects. The definition of the inclusion criteria would not explain the magnitude of the risk of MCM associated with the use of medications for ADHD.

Conclusion: This research program provides a comprehensive portrait of the use and risks of pharmacological treatments specific to ADHD in pregnant women in Quebec. The use of psychostimulant and nonstimulant medications in the treatment of ADHD during pregnancy increases significantly over time. *In utero* exposure to medications to treat ADHD is not believed to be associated with an increased risk of ADHD in children. Therefore, the association is most likely due to genetic and/or familial environmental factors. Although the fetal consequences of prenatal exposure remain to be determined, the use of these medications in the treatment of ADHD in the first trimester increases the risk of major congenital malformations in the infant. Thus, this information is important in evaluating treatment strategies for ADHD in pregnant women.

Keywords: attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD, pregnancy, perinatal, congenital malformations, medications, prevalence, sibling analysis, cohort, Quebec pregnancy cohort.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	vi
Table des matières.....	ix
Liste des tableaux.....	xix
Liste des figures.....	xxi
Liste des sigles et abréviations.....	xxii
Remerciements.....	xxvi
Chapitre 1 – Introduction.....	29
1.1. Avant-propos.....	29
1.2. Organisation de la thèse.....	29
1.3. Introduction.....	30
Chapitre 2 – Recension des écrits.....	41
2.1. Trouble du déficit de l’attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).....	41
2.1.1. Définition.....	41
2.1.2. Épidémiologie.....	43
2.2. Description et indication des traitements pharmacologiques : Trouble du déficit de l’attention avec/sans hyperactivité (TDAH).....	45
2.2.1. Classification des traitements pharmacologiques : psychostimulants et non stimulants.....	52
2.2.1.1. Médicaments psychostimulants.....	53
2.2.1.2. Médicaments non stimulants.....	57
2.2.1.3. Mécanismes d’action des psychostimulants et non stimulants.....	60

2.2.1.4.	Adhérence et utilisation des traitements pour le TDAH.....	62
2.3.	Le traitement du TDAH durant la grossesse	63
2.3.1.	Prévalence de l'utilisation des psychostimulants et non stimulants durant la grossesse	63
2.3.2.	Déterminants de l'utilisation des psychostimulants et non stimulants durant la grossesse	70
2.3.3.	Revue des risques associés à l'utilisation de psychostimulant et non stimulants durant la grossesse.....	71
2.3.3.1.	Risque de l'utilisation des psychostimulants et des non stimulants durant la grossesse	72
2.3.3.1.1.	Issues obstétricales indésirables et complications gestationnelles.....	72
2.3.3.1.2.	Malformations congénitales majeures	75
2.3.3.2.	Risque d'abus des psychostimulants et des non stimulants durant la grossesse..	76
2.4.	Descriptions des issues.....	78
2.4.1.	TDAH.....	78
2.4.1.1.	Facteurs de risque prénataux et périnataux.....	79
2.4.1.1.1.	Acide folique.....	79
2.4.1.1.2.	Âge parental	80
2.4.1.1.3.	Asthme	81
2.4.1.1.4.	Consommation d'alcool/drogue d'abus.....	81
2.4.1.1.5.	Dépression, Anxiété, TDAH et troubles psychiatriques	83
2.4.1.1.6.	Diabète chronique et gestationnel	84
2.4.1.1.7.	Hypertension chronique et gestationnelle	85
2.4.1.1.8.	Statut socio-économique (Éducation, statut marital).....	86

2.4.1.1.9.	Tabagisme prénatal.....	86
2.4.1.1.10.	Autres facteurs potentiels non liés à la mère	87
2.4.2.	Malformations congénitales majeures	92
2.4.2.1.	Définition.....	93
2.4.2.2.	Épidémiologie.....	94
2.4.2.3.	Facteurs de risque prénataux et périnataux.....	95
2.4.2.3.1.	Acide folique.....	96
2.4.2.3.2.	Âge maternel.....	96
2.4.2.3.3.	Asthme	97
2.4.2.3.4.	Caféine.....	98
2.4.2.3.5.	Consommation d'alcool/drogue d'abus.....	98
2.4.2.3.6.	Dépression.....	99
2.4.2.3.7.	Désordres thyroïdiens.....	100
2.4.2.3.8.	Diabète chronique et gestationnel	101
2.4.2.3.9.	Endométriose	102
2.4.2.3.10.	Ethnicité.....	102
2.4.2.3.11.	Grossesses gémellaires mono chorioniques.....	103
2.4.2.3.12.	Hypertension chronique et gestationnelle	103
2.4.2.3.13.	Obésité	104
2.4.2.3.14.	Statut socio-économique (Éducation, statut marital).....	105
2.4.2.3.15.	Tabagisme	105
2.4.2.3.16.	Autres facteurs potentiels non liés à la mère	106
2.5.	Association entre l'utilisation de médicament pour le TDAH durant la grossesse et le risque d'issues de grossesse.....	108

2.5.1.	Association entre l'utilisation de médicaments pour le TDAH <i>in utero</i> et le risque de TDAH chez l'enfant.....	108
2.5.2.	Association entre l'utilisation de médicament pour le TDAH in utéro et le risque de malformations congénitales.....	111
Chapitre 3 – Objectifs du programme de recherche		125
3.1.	Premier volet de recherche – Prévalence et déterminants de l'usage des médicaments pour le TDAH durant la grossesse	125
3.1.1.	Article 1 – Prevalence and Predictors of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use during Pregnancy: <i>Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort</i> . <i>J Pharmacology Research & Perspectives</i> . 2021; Vol 9: 781.....	125
3.2.	Deuxième volet de recherche – Utilisation de médicaments contre le TDAH durant la grossesse et le risque de TDAH chez les enfants	126
3.1.2.	Article 2 – Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: <i>Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis</i> . <i>J European Neuropsychopharmacology</i> . 2020;44: 66-78	126
3.3.	Troisième volet de recherche – Utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et risque de malformations congénitales majeures parmi les naissances vivantes uniques, les mortinaissances et les avortements induits/planifiés	126
3.1.3.	Article 3 – ADHD medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions: <i>An epidemiological and methodological study within the Quebec Pregnancy Cohort</i> . En révision à <i>Clinical Pharmacology & Therapeutics – CPT</i> , août 2021.....	127
Chapitre 4 – Méthodologie		128
4.1.	Méthodologie du programme de recherche	128
4.1.1.	Sources de données des trois volets de recherche – Article 1, 2 et 3	128
4.1.1.1.	Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)	129

4.1.1.2.	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO)	130
4.1.1.3.	Le registre des évènements démographiques de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ)	131
4.1.1.4.	La base de données du Ministère de l'Éducation du Loisirs et du Sport (MELS)...	131
4.1.1.5.	Jumelage des bases de données	131
4.1.2.	Article 1 – Prevalence and Predictors of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use during Pregnancy: <i>Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort.</i>	133
4.1.2.1.	Rappel des objectifs de recherche	133
4.1.2.2.	Devis de l'étude.....	133
4.1.2.3.	Population à l'étude	133
4.1.2.4.	Définition de l'exposition	134
4.1.2.5.	Prévalence de l'utilisation des médicaments pour le TDAH :	135
4.1.2.6.	Caractéristiques posologiques et caractéristiques d'utilisation des médicaments pour le TDAH	136
4.1.2.7.	Déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH.....	137
4.1.2.8.	Analyses statistiques	138
4.1.2.9.	Considérations éthiques.....	139
4.1.3.	Article 2 – Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: <i>Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis.</i>	139
4.1.3.1.	Rappel des objectifs de recherche	139
4.1.3.2.	Devis d'étude.....	139
4.1.3.3.	Population à l'étude	140
4.1.3.4.	Définition de l'exposition	141

4.1.3.5.	Définition de l'issue.....	142
4.1.3.6.	Facteurs de risque et variables potentiellement confondantes.....	142
4.1.3.7.	Analyses statistiques.....	144
4.1.3.8.	Considérations éthiques.....	145
4.1.4.	Article 3 – ADHD medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions: <i>An epidemiological and methodological study within the Quebec Pregnancy Cohort.</i>	146
4.1.4.1.	Rappel des objectifs de recherche	146
4.1.4.2.	Devis d'étude.....	146
4.1.4.3.	Population à l'étude	146
4.1.4.4.	Définition de l'exposition	148
4.1.4.5.	Définition de l'issue.....	149
4.1.4.6.	Facteurs de risque et variables potentiellement confondantes.....	150
4.1.4.7.	Analyses statistiques.....	151
4.1.4.8.	Analyses de sensibilité	152
4.1.4.9.	Description du volet méthodologique de recherche – Article 3.....	152
4.1.4.10.	Considérations éthiques.....	153
Chapitre 5 – Résultats et manuscrits		155
5.1.	Article 1 – Prevalence and Predictors of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use during Pregnancy: <i>Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort.</i> 156	
5.1.1.	Journal requirements	157
5.1.2.	Abstract	158
5.1.3.	Introduction.....	158
5.1.4.	Methods	160
5.1.5.	Results	164

5.1.6.	Discussion	166
5.1.7.	Conclusion	170
5.1.8.	Acknowledgments.....	171
5.1.9.	References.....	172
5.1.10.	Tables	179
5.1.11.	Figures	182
5.1.12.	Supplemental material.....	185
5.2.	Article 2 – Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: <i>Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis.</i>	197
5.2.1.	Abstract	198
5.2.2.	Introduction.....	198
5.2.3.	Experimental procedures	200
5.2.4.	Results	205
5.2.5.	Discussion	207
5.2.6.	Conclusion	212
5.2.7.	Acknowledgments.....	212
5.2.8.	References.....	213
5.2.9.	Figures	220
5.2.10.	Tables	221
5.2.11.	Supplemental material.....	228
5.3.	Article 3: ADHD medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions: <i>An epidemiological and methodological study within the Quebec Pregnancy Cohort.</i>	248
5.3.1.	Journal Requirements	249
5.3.2.	Abstract	250

5.3.3.	Introduction.....	251
5.3.4.	Methods	252
5.3.5.	Results	257
5.3.6.	Discussion	259
5.3.7.	Conclusion	262
5.3.8.	Acknowledgments.....	263
5.3.9.	References.....	265
5.3.10.	Tables	271
5.3.11.	Figures	278
5.3.12.	Supplemental material.....	280
Chapitre 6 – Discussion		296
6.1.	Discussion générale et interprétation des volets de recherche	296
6.2.	Discussion spécifique à chacune des études du programme de recherche	300
6.2.1.	Premier volet – Article 1 : Prevalence and Predictors of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use during Pregnancy: Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort. J Pharmacology Research & Perspectives. 2021;9: 3.....	300
6.2.2.	Deuxième volet – Article 2 : Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis. J European Neuropsychopharmacology. 2020;44: 66-78.....	304
6.2.3.	Troisième volet – Article 3 : ADHD medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions: An epidemiological and methodological study within the Quebec Pregnancy Cohort. International Journal of Epidemiology – En révision.....	308
6.3.	Discussion des forces et limites du programme de recherche	314
6.3.1.	Forces des études du programme de recherche	314

6.3.1.1.	Avantage de la base de données de la CGQ.....	315
6.3.1.2.	Contrôle du biais d'indication	321
6.3.1.3.	Analyses de sensibilité	322
6.3.1.4.	Plausibilité biologique	323
6.3.2.	Limites des études et évaluation de la validité interne et externe du programme de recherche.....	324
6.3.2.1.	Données sur les habitudes de vie.....	324
6.3.2.2.	Biais d'information	325
6.3.2.3.	Biais de confusion résiduel.....	329
6.3.2.4.	Comparaisons multiples	333
6.3.2.5.	Puissance statistique	333
6.3.2.6.	Validité externe	334
Chapitre 7 – Conclusion générale et implications cliniques		336
7.1.	Futurs travaux de recherche	339
Références bibliographiques.....		i
Annexes		xlvii

Liste des tableaux

Tableau 1. Lignes directrices dans le traitement de la condition du trouble du déficit avec/sans hyperactivité (TDAH)	46
Tableau 2. Facteurs impliqués dans la sélection du premier traitement pharmacologique pour le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	59
Tableau 3. Sommaire des études évaluant la prévalence de l'utilisation de médicaments psychostimulants et non stimulants pour le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) durant la grossesse	68
Tableau 4. Facteurs de risque associés au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	91
Tableau 5. Facteurs de risque associés aux malformations congénitales majeures (MCMs) ..	106
Tableau 6. Sommaire des études évaluant l'association entre l'utilisation de médicaments psychostimulants et non stimulants pour le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) durant la grossesse ainsi que le risque de malformations congénitales	119

Liste des figures

Figure 1. Mécanisme d'action des médicaments psychostimulants et non stimulants dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).....	61
---	-----------

Liste des sigles et abréviations

α : Seuil de signification alpha

AACAP : American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

AAP : American Academy of Pediatrics

ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder

AHFS : American Hospital Formulary Service

ATX : Atomoxétine

BDS : Birth Defects Study

CADDRA : Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance

CAI : Commission d'Accès à l'Information

CPSS : Canadian Perinatal Surveillance System

CAP : Canadian ADHD Practice

CDC : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies

CGQ : Cohorte des grossesses du Québec

DPT : Direction des produits thérapeutiques

IC : Intervalle de confiance – (CI) Confidence interval

CIM : Classification internationale des maladies

DEX : Dextroamphétamine

DPT : Direction des produits thérapeutiques

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, text revision

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition

ED : Emergency department visit

EAGG : Eunethydis European ADHD Guidelines Group

GXR: Guanfacine

HR : Ratio des risques instantanés

INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

ISQ : Institut de la statistique du Québec

LDX : Lisdexamfétamine

MC : Malformations congénitales

MCC : Malformations congénitales cardiaques

MCM : Malformations congénitales majeures

MED-ÉCHO : Maintenance et exploration des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

MPH : Méthylphénidate

NA : Non applicable

NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Rapport de cotes

PLLR : The Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule

RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec

Ref. : Référence

RR : Rapport de risques

SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SIT : Services d'informations sur les tératogènes utilisés durant la grossesse

SCSP : Système canadien de surveillance périnatale

SOGC : Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TSA : Trouble du spectre autistique

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

À mes parents pour leur dévouement et le soutien dans mon cheminement. À mon frère pour son appui et son encouragement. À ma douce moitié qui a partagé avec moi tous les moments d'émotion, tu as été ma source de force pour affronter chacun des obstacles.

Cette thèse vous est dédiée.

Remerciements

Cette section est très importante à mes yeux, car elle me permet de remercier chacun et chacune d'entre vous qui avez contribué à la réussite de ce programme de recherche.

D'abord, il n'y a pas de mots pour exprimer l'ampleur de ma gratitude pour ma directrice de recherche, Dre Anick Bérard. Anick, tu auras grandement marqué mon cheminement que ce soit par ton support ou par tes conseils. Tu as su faire preuve également d'humanité à mon égard par ta bienveillance, ta compassion et ta capacité d'écoute.

Je veux ensuite remercier Madame Odile Sheehy pour ces précieux conseils en biostatistique et pour sa générosité. Son sens de l'organisation et sa grande expérience dans l'utilisation des bases de données administratives m'ont permis de m'adapter de façon efficace.

J'adresse mes remerciements à mes amis et collègues avec qui j'ai eu la chance de travailler. Ces derniers ont grandement contribué à l'aboutissement de cette réalisation : Jessica Gorgui, Yessica Haydee-Gomez, Flory Muanda-Tsobo, Maëlle Dandjinou, Takoua Boukhris, Sonia Chaabane, Malika Ferroum, Vanina Tchunte et Jinping Zhao. Plus particulièrement, j'aimerais remercier Jessica Gorgui pour son aide et sa générosité.

De plus, je remercie les nombreuses personnes qui ont collaboré à la réalisation de ce travail monumental. Merci à Dre Sylvie Perreault, membre de mon comité consultatif, pour ses précieux conseils, sa disponibilité et son fidèle support. Merci à Dre Anais Lacasse pour son appui, son positivisme et ses commentaires constructifs. Je tiens à remercier par le fait même les membres du jury ayant accepté de réviser cette thèse, soit Dre Lucie Blais, Dre Catherine Beauchemin et Dr Martin Gignac.

Merci à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal, au Fonds de recherche du Québec–Santé (FRQS), au Réseau québécois de recherche sur les médicaments (RQRM), la fondation des étoiles du CHU Sainte Justine et à AbbVie Canada pour le soutien financier qu'ils m'ont accordé au cours de mes études doctorales.

Enfin, je désire remercier du fond du cœur mes parents, Daniel Lemelin et Lynda Morin ainsi que mon frère, Mykaël Lemelin, pour leur présence, leur soutien et leur confiance. Un merci spécial à ma douce moitié, Carolanne Lupien, qui a été à mes côtés depuis le début de cette longue aventure. Merci pour ton écoute et tes conseils, mais plus particulièrement de m'avoir encouragé tout au long de cette grande réalisation. Tu m'as permis d'affronter chaque obstacle et d'en ressortir grandi et plus fort. Je suis touché au-delà des mots!

Chapitre 1 – Introduction

1.1. Avant-propos

À travers ce programme de recherche qui inclut trois volets, il sera question de l'utilisation des médicaments pour le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) durant la grossesse. L'utilisation de ces médicaments a augmenté rapidement au cours des 10 dernières années, tant dans la population générale que chez les femmes enceintes. Ils représentent maintenant une exposition fréquente durant la grossesse. En effet, environ 1% des femmes enceintes utilisent des médicaments pour le traitement du TDAH, qui classe ces médicaments parmi les médicaments d'ordonnance les plus couramment utilisés durant la grossesse. Jusqu'à présent, les données sur les caractéristiques d'utilisation et sur la sécurité foétale des médicaments psychostimulants et non stimulants pour le TDAH en grossesse sont limitées, en particulier en ce qui concerne les troubles néonataux.

Ce programme de recherche nous permettra ainsi de dresser un portrait global de l'usage et des risques des traitements pharmacologiques spécifiques au TDAH chez les femmes enceintes au Québec.

1.2. Organisation de la thèse

Ce programme de recherche est présenté sous forme de thèse par articles et se divise en sept chapitres. Ce chapitre fait office d'introduction et présente la mise en contexte du programme de recherche (**chapitre 1**) tandis que le **chapitre 2** porte sur la recension des écrits. Ce dernier aborde le savoir requis par rapport au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, les traitements pharmacologiques et la prise en charge durant la grossesse. S'ensuivent de l'état des connaissances en recherche sur l'utilisation des traitements pharmacologiques pour le TDAH en grossesse et des risques associés. Le **chapitre 3** présente les objectifs principaux et secondaires des trois volets de ce programme de recherche. La méthodologie est décrite dans le **chapitre 4** pour les trois volets du programme. Les résultats sont

présentés sous forme d'articles au **chapitre 5** correspondant à chaque volet de recherche. Le **chapitre 6** de cette thèse discute des résultats obtenus et présente les forces et les faiblesses des différents volets. Finalement, cette thèse se conclut au **chapitre 7** avec une conclusion générale et les implications cliniques.

1.3. Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est l'un des troubles les plus courants de l'enfance (1, 2). Bien que défini à l'origine comme un trouble de l'enfance, il est maintenant reconnu que la symptomatologie et les impacts fonctionnels puissent persister ou même émerger à l'âge adulte (3, 4). Les experts reconnaissent aujourd'hui que jusqu'à 70% des enfants atteints de TDAH continueront de présenter des symptômes à l'âge adulte (5). Le TDAH est un trouble fréquent dont la prévalence mondiale est de 5% à 8% chez les enfants et les adolescents, et 4% chez les adultes (5-9). D'ailleurs, la prévalence à vie du TDAH est de 6-12%. À la fois chez l'enfant et chez l'adulte, le TDAH est devenu un problème de santé publique croissant dans la population générale. Il est l'un des troubles les plus étudiés en médecine (10). Il a été associé à un large éventail d'effets néfastes pour les individus touchés (11, 12), mais aussi à un lourd fardeau financier pour les familles et la société (13), ce qui le caractérise comme un problème majeur de santé publique (14). Ce trouble neurodéveloppemental est caractérisé par l'inattention et/ou l'hyperactivité-impulsivité ayant des effets négatifs sur le fonctionnement social, scolaire et/ou professionnel de l'individu (15, 16). Le TDAH se définit comme une condition chronique qui implique souvent un suivi et un traitement à long terme (17). Chez les enfants, le TDAH peut sérieusement nuire à la réussite scolaire, aux relations avec les pairs et peut mener à une éventuelle toxicomanie à l'âge adulte (18) en plus d'être associé à d'autres troubles psychiatriques. De plus, les adultes souffrant de TDAH sont plus à risque d'être atteint de troubles psychiatriques, tels que la dépression, les troubles comportementaux, les troubles anxieux et la consommation de substances illicites (19-24). D'autres effets néfastes sont également associés à ce trouble, tels que les troubles d'apprentissage, les accidents de la route, les grossesses non planifiées, l'obésité, l'alcool et le tabagisme (25, 26). Les facteurs génétiques contribuent grandement au développement du TDAH; les gènes jouent un rôle vital dans l'étiologie du TDAH dans environ 74% des cas (27, 28). De plus, des facteurs environnementaux comme l'âge maternel

à l'accouchement, le tabagisme prénatal, l'adversité psychosociale et la consommation de drogues illicites, la dépression maternelle et l'exposition prénatale aux antidépresseurs ont été également suggérés comme étant associés au risque de TDAH (29-33). D'ailleurs, la caractérisation des facteurs de risque psychosociaux du TDAH peut aider à identifier les facteurs de risque étiologiques associés au TDAH, et peut également identifier les prédicteurs de la persistance et de la morbidité de ce trouble. Les traumatismes émotionnels sont également significativement corrélés avec les troubles mentaux de l'enfance (34). Il est rapporté que les enfants qui subissent de la maltraitance présentent des incidences significativement plus élevées de TDAH (35). La littérature examinant l'association du TDAH avec la grossesse et l'accouchement tend à soutenir l'idée que ces événements indésirables peuvent prédisposer les enfants au TDAH (36). Les complications spécifiques impliquées dans le TDAH incluent l'éclampsie, la mauvaise santé maternelle et le petit poids à la naissance. Ce trouble est d'autant plus associé à de nombreux effets néfastes psychosociaux à long terme pour la mère et le fœtus.

Pas moins de 10% des femmes en âge de procréer souffrent de maladie mentale ou de trouble psychiatrique et peuvent être exposées à un médicament pour le traitement de leur condition avant de devenir enceintes (37, 38). Environ 59 à 66% des femmes enceintes utilisent des médicaments sur ordonnance durant leur grossesse (39). Cependant, le risque associé à la poursuite ou à l'arrêt du traitement pour le trouble du déficit de l'attention durant la grossesse sur la santé maternelle et de l'enfant reste incertain (38, 40). Une question courante en psychiatrie périnatale concerne le profil bénéfice-risque de la pharmacothérapie pour le TDAH, en particulier avec les psychostimulants et non stimulants. Bien que le fait de ne pas traiter le trouble chez les femmes enceintes augmente le niveau de stress prénatal et peut présenter un risque plus élevé de rechute maternelle, de mauvais soins obstétricaux et de complications de la grossesse (41), l'incertitude du risque associé à l'utilisation de psychostimulants ou de non stimulants durant la grossesse peut contribuer à la non-adhésion et à l'arrêt du traitement pharmacologique (40, 42). Le TDAH est également associé à un risque plus élevé de diagnostics ultérieurs de troubles de l'humeur, d'anxiété et de toxicomanie chez l'adulte. De nombreuses études ont démontré que la dépression, l'anxiété et le stress durant la grossesse sont associés à un risque plus élevé de problèmes neurodéveloppementaux défavorables chez l'enfant (43, 44).

En d'autres termes, l'anxiété et le stress maternel prénatal sont associés à des répercussions neurocomportementales chez le fœtus et l'enfant. En effet, le risque prénatal et périnatal perturbe le développement neurologique et se manifeste par un dysfonctionnement neuropsychologique ultérieur chez l'enfant (45). L'ampleur de ces effets est cliniquement significative, car la charge attribuable aux problèmes émotionnels/comportementaux due au stress et/ou à l'anxiété prénatale est d'environ 15% (46). Ces facteurs sont notamment associés à un risque accru de naissance prématurée, de faible poids à la naissance, de troubles de la croissance intra-utérine et d'une morbidité néonatale (47-49). La consommation de substances illicites et d'alcool durant la grossesse a des impacts neurodéveloppementaux importants, tels que le trouble du spectre de l'autisme (TSA) (50). De plus, les changements hormonaux pendant les cycles menstruels, la grossesse ou la ménopause, en particulier les niveaux plus élevés d'œstrogène et de progestérone, peuvent interférer avec les médicaments pour le TDAH (51). Des études ont montré que les œstrogènes peuvent améliorer la réponse d'une femme aux médicaments à base d'amphétamine, mais cet effet peut être atténué en présence de progestérone (52). Les effets hormonaux sur le TDAH sont présents. Au cours du cycle menstruel, les niveaux d'œstrogène augmentent régulièrement, tandis que les niveaux de progestérone sont faibles. Des études suggèrent que les deux premières semaines du cycle se déroulent plus facilement pour les femmes atteintes de TDAH que les deux semaines suivantes, lorsque les niveaux de progestérone augmentent (53). Au cours des troisième et quatrième semaines du cycle menstruel, la progestérone diminue les effets bénéfiques des œstrogènes sur le cerveau, réduisant éventuellement l'efficacité des médicaments psychostimulants. En effet, pratiquement tous les niveaux d'hormones changent pendant la grossesse, principalement parce que le placenta produit lui-même des hormones et stimule d'autres glandes, comme les surrénales et la thyroïde, pour qu'elles produisent également plus d'hormones (51). À mesure que les niveaux d'hormones augmentent au cours des premiers mois de la grossesse, les futures mamans atteintes de TDAH ressentent de la fatigue, des sautes d'humeur et de l'anxiété. Mais à mesure que les niveaux d'œstrogènes augmentent au fur et à mesure que la grossesse progresse, l'effet de la médication chez les femmes atteintes de TDAH se stabilise.

De façon générale, les lignes directrices canadiennes du Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA) recommandent de traiter le TDAH en utilisant une approche multimodale qui comprend le traitement pharmacologique, la psychoéducation, les interventions comportementales et/ou professionnelles et les aménagements éducatifs (54). Ces recommandations s'appliquent pour tous les groupes d'âge. Deux types de traitements sont privilégiés: une approche pharmacologique et une approche psychologique. Les lignes directrices recommandent un traitement pharmacologique comme traitement de première ligne dans la prise en charge du TDAH (16). Seulement, pour les enfants d'âge préscolaire, les interventions comportementales sont le traitement de première intention, tandis que chez les enfants d'âge scolaire et les adultes, elles sont secondaires au traitement pharmacologique et sont particulièrement utiles lorsque les médicaments seuls ne peuvent pas obtenir des résultats satisfaisants (55). Les médicaments pour le TDAH se répartissent principalement en deux classes principales, les psychostimulants et les non stimulants. Les médicaments, soit les psychostimulants et non stimulants sont des classes de médicaments spécifiques dans la prise en charge et la réduction de l'intensité des symptômes principaux du TDAH. Spécifiquement, les non stimulants se divisent en deux classes : les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et les récepteurs alpha-2 agoniste. En revanche, l'arrêt de l'utilisation de médicaments pour le TDAH a été associé à une rechute des symptômes tels que l'irritabilité, la dépression ou autres changements d'humeur, difficulté de sommeil, fatigue inhabituelle et nausée (54). Les psychostimulants à base de méthylphénidate ou d'amphétamine constituent les traitements pharmacologiques de première intention du TDAH pour l'ensemble des groupes d'âge (56). Plusieurs études ont démontré l'efficacité des psychostimulants dans la réduction des symptômes du TDAH, mais également dans l'amélioration des résultats cognitifs et psychosociaux (57). Toutefois, chez les adolescents et les adultes, il y a de plus en plus d'évidences et d'inquiétudes concernant la surutilisation et l'utilisation sans ordonnance de ce type de médicaments (57-60). En effet, les individus sans besoin réel et qui n'ont pas d'ordonnances valides peuvent en abuser pour l'effet qu'ils produisent lorsqu'ils sont pris à des doses extrêmes ou autrement non conformes aux prescriptions. À l'inverse, les non stimulants, des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, représentent l'alternative aux psychostimulants. Cette classe de médicaments

Le traitement du TDAH est souvent utilisé chez les patients adultes ayant des antécédents de toxicomanie ou chez ceux qui éprouvent des effets secondaires intolérables avec des psychostimulants (56). Cependant, cette classe est également largement utilisée chez les enfants et les adolescents. En résumé, les médicaments font partie d'un plan de traitement intégré et multimodal qui peut inclure des interventions éducatives et psychosociales tout dépendant des circonstances entourant la condition. Il est important d'identifier clairement les sphères de la vie de l'enfant, l'adolescent et l'adulte qui sont impactées par le TDAH au début du traitement et de réévaluer régulièrement l'impact continu de la maladie. Généralement, les médicaments pour le TDAH peuvent être utilisés tout au long de la vie, bien que tous les médicaments n'aient pas reçu une approbation « officielle » pour tous les âges via le processus requis par la Direction des produits thérapeutiques (DPT) du gouvernement du Canada. Certains médicaments pour le TDAH (par exemple, la guanfacine) manquent dans les essais cliniques et les preuves dans certains groupes d'âge. En ce qui a trait au traitement durant la grossesse, il n'existe pas de recommandations spécifiques à l'heure actuelle. Pour les femmes en âge de procréer, les effets des médicaments pour le TDAH sur le fœtus ainsi que sur le bébé pendant l'allaitement sont inconnus en plus de nécessiter une évaluation minutieuse des avantages et des risques potentiels.

Plus précisément, chez les adultes et les femmes enceintes, un certain nombre d'études internationales rapportant une utilisation croissante des psychostimulants et non stimulants (6, 61-64). Par exemple, aux États-Unis, 0,2% des femmes enceintes utilisaient des médicaments pour le TDAH en 1998 contre 1,3% en 2014 (65). Cependant, il existe peu de données récentes sur les tendances en matière de prescription de médicaments pour le TDAH au Canada (19, 66). D'ailleurs, une étude publiée en 2012 a révélé que la prévalence des médicaments prescrits pour le TDAH chez les enfants d'âge préscolaire avait presque doublé entre 1994 et 2007 (66). L'étude la plus récente de Hauck et coll. a rapporté que la prévalence du TDAH était de 5,4% et que la majorité, soit 70% des patients atteints de TDAH, recevait des ordonnances pour des médicaments psychostimulants ou non stimulants pour le TDAH (19). La prévalence était de 5,5% entre 2005 et 2009 dans la province du Manitoba et a augmenté à 6,8% entre 2009 et 2013 (67). Chez les adultes, la prévalence des prescriptions de médicaments pour le TDAH a quadruplé entre 2005 et 2015 au Canada (68). Bien que rare, le nombre de femmes enceintes prenant des

médicaments contre le TDAH pendant la gestation a plus que doublé de 1998 à 2011. Cette augmentation importante a également été signalée dans plusieurs autres pays, dont le Royaume-Uni et les États-Unis (69-71). Les études antérieures se sont concentrées sur l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes (68, 72), mais leur utilisation dans le contexte de la grossesse n'est pas bien documentée. Il n'y a que quelques études qui relatent une mise à jour des données quant à leur utilisation durant la grossesse (68). Ces études rapportent une augmentation de la prévalence des médicaments prescrits pour le TDAH chez la femme enceinte, mais aucune n'a examiné les caractéristiques du dosage et les déterminants de l'utilisation de ces médicaments.

Une fois initié, le régime pharmacologique devient souvent un traitement chronique. Nous estimons qu'environ 30% des patients poursuivent le traitement pharmacologique jusqu'à l'âge adulte(73). En conséquence, ces médicaments sont susceptibles d'être utilisés par les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, ce qui soulève des inquiétudes quant à une éventuelle exposition fœtale. Notamment, l'utilisation de médicaments pour le TDAH a augmenté rapidement au cours des 10 dernières années tant dans la population générale que chez les femmes enceintes (65, 69). Un nombre croissant de femmes reçoivent un diagnostic de TDAH ou sont traitées avec des médicaments pour le TDAH pendant leurs années de procréation. Ces médicaments représentent donc une exposition potentielle de plus en plus fréquente durant la grossesse. Aux États-Unis, environ 1% des femmes enceintes utilisent des médicaments pour le traitement du TDAH, qui les classe parmi les médicaments d'ordonnance les plus couramment utilisés durant la grossesse (65). Jusqu'à présent, les données sur la sécurité fœtale des médicaments contre le TDAH sont limitées, particulièrement en ce qui concerne les troubles néonataux (69, 74-77). Avant de décider de commencer à prendre un médicament, de le poursuivre, d'arrêter la prise ou de changer, il est important d'en évaluer l'innocuité durant la grossesse. En conséquence, il faut prendre en considération les bienfaits associés au traitement et la maîtrise du trouble ainsi que les risques associés au non-traitement de ce dernier (78). Il est également important de tenir compte de la dose administrée, de la durée du traitement et du stade de la grossesse (âge gestationnelle). En effet, nous ne disposons d'aucune donnée quant aux caractéristiques du dosage et des déterminants de l'utilisation de ces médicaments pour la

population canadienne. De ce fait, nous avons développé un programme de recherche avec les données médico-administratives, hospitalières et sociodémographiques de la Cohorte des grossesses du Québec (CGQ). Étant donné que les caractéristiques et les tendances d'utilisation des médicaments pour le TDAH sont essentielles afin de nous donner un aperçu du portrait global, nous proposons, dans le **premier volet** de cette thèse, une étude pour identifier les déterminants potentiels qui pourraient en partie expliquer l'augmentation des prescriptions remplies du TDAH au fil du temps durant la grossesse. Dans le cadre de ce projet, nous voulions également déterminer la prévalence d'utilisation, les dosages des médicaments spécifiques pour le TDAH et les substitutions d'une classe de médicament à une autre durant la grossesse pour dresser un portrait des caractéristiques de l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes au Québec. La CGQ représente l'une des bases de données les plus complètes pour étudier l'utilisation de médicaments durant la grossesse du point de vue populationnelle (78). La présente étude s'ajoutera à la littérature en rapportant les caractéristiques et l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes, alors que les conséquences fœtales de l'exposition prénatale restent à déterminer (79).

Jusqu'à ce jour, il n'y a pas de données sur l'effet potentiel à long terme de l'utilisation de médicaments *in utero* dans le traitement du TDAH et la survenue du TDAH chez le nouveau-né. Bien que l'étiologie du TDAH reste incertaine, des facteurs génétiques sous-jacents et des facteurs de risque environnementaux (par exemple, l'utilisation de médicaments) sont probablement impliqués dans le développement du TDAH (80, 81). Les études précédentes suggèrent que le TDAH est un trouble polygénique héréditaire, mais aucune de ces études n'a évalué l'impact neurodéveloppemental de l'utilisation des psychostimulants et non stimulants dans la survenue du TDAH chez l'enfant (82, 83). Cependant, les estimations peuvent être confondues par des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux liés au couple mère-enfant. Ainsi, dans le **deuxième volet**, nous avons utilisé un devis d'étude de cohorte recourant également aux données de la CGQ pour mesurer le risque de survenue de TDAH chez l'enfant à la suite d'une exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH. Nous avons utilisé une analyse de survie pour modéliser le temps à la survenue de l'événement. Puis, pour prendre en compte les facteurs

intrafamiliaux invariants non mesurés dans le premier modèle d'analyse, nous avons évalué le risque de TDAH chez l'enfant par l'intermédiaire d'une analyse de type « siblings » (84).

L'information sur le risque et l'utilisation des médicaments en grossesse est généralement basée sur des données d'étude observationnelle. D'ailleurs, les essais cliniques préalables à la mise en marché portent uniquement sur l'innocuité et l'efficacité à court terme de ces médicaments chez les enfants (85). En outre, aucune étude de pré-commercialisation ne s'est concentrée sur l'effet chez les femmes enceintes et les nouveau-nés. Bref, il y a peu de moyens éthiques de mener une étude clinique et d'administrer des médicaments ou un placebo à une population de femmes enceintes pour collecter des données sur les effets indésirables chez le fœtus. En raison de limites éthiques, les essais randomisés contrôlés (ERC) sur les médicaments durant la grossesse sont extrêmement rares. Conséquemment, la grande majorité des recherches sur la sécurité fœtale des médicaments repose sur des études observationnelles effectuées après la commercialisation des médicaments et leur utilisation par les femmes enceintes. En règle générale, les chercheurs tentent d'estimer la prévalence d'événements indésirables dans un groupe exposé par rapport à un groupe non exposé (études de cohorte) ou une fréquence d'expositions spécifiques chez les enfants atteints de malformations congénitales par rapport aux enfants non atteints (études cas-témoins). Les professionnels de la santé qui s'occupent de femmes enceintes disposent de très peu d'information pour les aider à décider à savoir si les avantages potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Les risques font référence à ceux de type neurodéveloppemental, de retard de croissance intra-utérin et d'autres associés à des malformations congénitales majeures. En 2015, les lignes directrices américaines, c'est-à-dire la Food and Drug Administration (FDA, « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux ») a instauré un nouveau système d'étiquetage pour remplacer les anciennes catégories de lettres de risque pour l'utilisation de médicaments en grossesse. « The Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule (PLLR) » permet un meilleur conseil spécifique et une prise de décision éclairée pour les femmes enceintes qui utilisent des traitements pharmacologiques durant leur grossesse. Bien que le nouvel étiquetage améliore l'ancien format, il ne fournit toujours pas de réponse définitive « oui » ou « non » dans la plupart des cas. L'interprétation clinique est toujours requise. Ainsi, les études de reproduction animale pour les médicaments

dans le traitement du TDAH ont montré un effet indésirable sur le fœtus, mais il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez l'humain. Aucun des médicaments utilisés pour traiter le TDAH sous l'étiquette du PLLR ne s'est avéré sécuritaire durant la grossesse, mais aucun ne s'est avéré être néfaste. Également, les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez la femme enceinte malgré les risques potentiels et inconnues à ce jour. Les lignes directrices canadiennes, soit la CADDRA, classifie ces médicaments sous l'onglet contre-indications et précautions psychiatriques puis médicales pour les médicaments dans le traitement du TDAH chez la femme enceinte. L'ensemble des médicaments pour le TDAH peuvent être utilisés dans tous les groupes d'âge, bien que tous les médicaments n'aient pas reçu l'approbation « officielle » de la Direction des produits thérapeutiques (DPT) du gouvernement canadien pour le traitement durant la grossesse. Les femmes en âge de procréer qui prennent des médicaments pour le TDAH devraient parler à leur médecin si elles planifient une grossesse, car les effets des médicaments pour le TDAH sur le fœtus sont inconnus.

Les recommandations des lignes directrices qui se rapportent aux médicaments pour le TDAH mettent un grand nombre de femmes et leurs médecins dans des situations difficiles pour plusieurs raisons. La première est qu'au moins la moitié des grossesses en Amérique du Nord ne sont pas planifiées (86). Chaque année, des centaines de milliers de femmes exposent donc leurs fœtus à des médicaments avant de savoir qu'elles sont enceintes. Ces femmes interprètent souvent l'affirmation selon laquelle l'utilisation de ces médicaments durant la grossesse n'est pas recommandée comme quoi ils ne sont pas sécuritaires durant la grossesse. Il est prouvé que cette perception du risque fœtal amène de nombreuses femmes à envisager ou même à demander l'interruption de grossesses ou du traitement pharmacologique autrement désiré (87, 88). Avec l'augmentation récente de l'âge auquel les femmes ont des enfants, de plus en plus de femmes reçoivent un diagnostic avant leur grossesse. Comme le TDAH est une condition qui nécessite des traitements médicamenteux à long terme, ces femmes sont plus susceptibles d'être sous traitement à ce même moment. En conséquence, l'utilisation des médicaments durant la grossesse est souvent déterminée par les pratiques du médecin en accord avec les besoins et les préoccupations de chaque patiente.

Malgré le fait que les médicaments spécifiques au traitement du TDAH soient de plus en plus utilisés durant la grossesse, leur risque tératogène n'a pas encore été clairement démontré. Un tératogène est un agent qui, lors de leur utilisation, provoquent un développement anormal au cours de la croissance fœtale, provoquant des défauts physiques sur le fœtus. C'est dire que leurs effets sur l'embryon et le fœtus à la suite d'une exposition durant la période embryonnaire ou fœtale peuvent provoquer une malformation, un retard de croissance intra-utérin et une mort fœtale (89, 90). De surcroît, un médicament tératogène provoque la tératogénèse qui se définit comme la dysgenèse des organes fœtaux structurellement ou fonctionnellement (p. ex. : fonction cérébrale) (91). Les manifestations typiques de la tératogénèse sont la croissance ou la mort restreinte du fœtus, la carcinogénèse et les malformations congénitales (92); définies comme des malformations de la structure des organes ou des fonctions associées. Ces malformations varient en gravité; elles peuvent représenter une atteinte légère et être non diagnostiquées à l'échographie ou une atteinte grave nécessitant plusieurs opérations correctives. Les malformations congénitales majeures peuvent mettre la vie du fœtus en danger et nécessiter une intervention chirurgicale majeure pouvant causer des effets esthétiques ou fonctionnels graves.

En effet, des études antérieures ont rapporté une association entre l'usage de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et le risque de malformations congénitales, mais demeurent non concluantes. Une analyse récente des données américaines Medicaid a indiqué qu'il pourrait y avoir un risque accru de malformations congénitales majeures et de malformations cardiaques congénitales après une exposition précoce au méthylphénidate ainsi qu'aux amphétamines. Huybrechts et coll. ont trouvé une augmentation de 28% du risque de malformations cardiaques associées à l'exposition intra-utérine au méthylphénidate (RR 1,28; 95% CI 1,00-1,64) (93, 94). Anderson et coll. ont également signalé que l'utilisation de médicaments contre le TDAH en début de grossesse était associée à un risque accru de malformations congénitales spécifiques (95). L'utilisation de médicaments pour le TDAH en début de grossesse était plus fréquemment rapportée par les mères de fœtus atteints de gastroschisis (OR 2,9; 95% CI 1,2-6,9), omphalocèle (OR 4,0; 95% IC 1,2-13,6) et déficience des membres transversaux (OR 3,3; IC à 95% 1,1-9,6). La plupart des études disponibles dans la littérature présentent des limites méthodologiques importantes. Les auteurs ont entre autres recours à des données auto-rapportées par la patiente.

Les données sur l'exposition sont collectées après la survenue de l'issue, ce qui peut entraîner un biais de rappel important. Les indications pour lesquelles ces médicaments sont prescrits pourraient également expliquer certains des résultats observés dans ces études où le biais d'indication est une préoccupation. Seules les cohortes d'enfants vivants nés à terme ont été considérées dans ces études. En fait, des malformations congénitales majeures se manifestent chez 3 à 5% des nouveau-nés au Canada et chez 8 à 10% des mortinaissances (96, 97), ce qui peut causer un biais de sélection. Ainsi, dans le **troisième volet** de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'aspect épidémiologique et méthodologique des études périnatales antérieures dans l'évaluation du risque de malformations congénitales majeures. Compte tenu des limites méthodologiques relatives aux études antérieures, nous avons effectué une étude de cohorte incluant tous les enfants singletons nés à terme, les mortinaissances ainsi que les avortements induits et planifiés afin d'évaluer le risque de malformations congénitales majeures en plus de l'impact d'un biais de sélection potentiel dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales (Lemelin et coll.).

Chapitre 2 – Recension des écrits

La recension des écrits est rédigée sous forme de revue narrative de la littérature scientifique. Elle présente l'information nécessaire à la compréhension de cette thèse. Plus précisément, nous aborderons quatre thèmes principaux dans ce chapitre. Dans le premier et le deuxième thème, nous présentons une description détaillée des traitements pharmacologiques pour le TDAH ainsi que leurs indications principales. Le troisième thème porte sur les issues de recherche telle que le TDAH et les malformations congénitales majeures, mais également leurs facteurs de risque respectifs. Le quatrième thème rapporte les données disponibles dans la littérature sur l'association entre l'utilisation des médicaments pour le TDAH, soit les psychostimulants, les non stimulants durant la grossesse ainsi que le risque de TDAH et de malformations congénitales chez l'enfant.

À noter que certaines études ont été obtenues d'une recherche de la littérature grise, soit l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS), Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA), Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et d'autres moteurs de recherche.

La stratégie de recherche dans OVID Medline et OVID-EMBASE est présentée à l'annexe 1.

2.1. Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

2.1.1. Définition

Le trouble du déficit de l'attention et d'hyperactivité (TDAH), tel que défini dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) de l'« American Psychiatric Association », est un syndrome clinique caractérisé par des niveaux élevés de comportements hyperactifs, impulsifs et inattentifs, commençant dans la petite enfance, persistant dans le temps, généralisés dans toutes les situations et entraînant des déficiences cliniquement significatives.

L'OMS utilise un nom différent, soit le trouble hyperkinétique, mais énumère des critères diagnostiques similaires pour le trouble. Le TDAH est une catégorie diagnostic spécifique dans la

4e édition du DSM (DSM-IV)(98) et dans la plus récente version de la 5^e édition du DSM (DSM-V)(15). Le diagnostic équivalent utilisé principalement en Europe est le trouble hyperkinétique. Celui-ci est défini dans la Classification internationale des maladies de l'OMS (10^e édition; CIM-10)(99). Cette définition englobe un groupe d'individus avec une condition plus sévère, car la prévalence rapportée du trouble hyperkinétique est plus faible que celle du TDAH du DSM-IV, au sein de la même population (100). Le DSM-V a des critères diagnostiques clés de symptômes plus étendus que ceux utilisés dans le DSM-IV; ces critères diagnostiques saisissent également comment les symptômes peuvent se manifester chez les adolescents plus âgés et les adultes. Le DSM-IV fait la distinction entre les sous-types inattentifs, hyperactifs-impulsifs et combinés de TDAH. Un diagnostic du sous-type combiné nécessitait la présence de symptômes dans les domaines de l'inattention et de l'hyperactivité-impulsivité. Cependant, les sous-types de TDAH ne sont pas stables dans le temps et le DSM-V a minimisé leurs distinctions (101). La CIM-10 ne distingue pas les sous-types; les symptômes doivent être présents dans les trois domaines distincts d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité pour un diagnostic de trouble hyperkinétique. Le diagnostic doit être effectué conformément aux critères du DSM-V ou aux directives de la CIM-10. D'autant plus qu'il doit être basé sur une anamnèse complète et une évaluation du patient.

Le diagnostic du TDAH nécessite également la présence de symptômes dans plus d'un contexte (par exemple, à la maison, au travail, à l'école) et exige que les symptômes nécessaires au diagnostic entraînent un manque, notamment dans le fonctionnement scolaire, social ou professionnel. L'apparition des symptômes doit être précoce, bien que le DSM-V ait changé l'âge d'apparition avant l'âge de 7 ans et avant l'âge de 12 ans (CIM-10 et DSM-IV). Comme tous les troubles médicaux et psychiatriques complexes, le TDAH présente une hétérogénéité marquée aux niveaux clinique, étiologique et physiopathologique. Les individus avec un diagnostic de TDAH diffèrent les uns des autres en termes de leurs combinaisons de symptômes de base, de niveau de déficience et de comorbidités ainsi que sur d'autres facteurs individuels, familiaux et sociaux.

Aux fins cliniques, définir le TDAH de manière catégorique est utile étant donné que les décisions cliniques ont tendance à être de nature catégorique - par exemple, s'il faut référer à des services

spécialisés ou traiter. Cependant, comme de nombreux troubles médicaux (tels que l'hypertension et le diabète), le TDAH peut être considéré comme une condition à risque (102). En commun avec d'autres phénotypes de type différent (par exemple, la pression artérielle), nous pouvons faire valoir qu'il n'y a pas de seuil objectif défini pour établir le diagnostic (103). Finalement, des décisions catégoriques sur l'allocation des ressources et le traitement peuvent être prises. Le diagnostic défini par la CIM ou par le DSM fournit un moyen fiable d'équilibrer les risques et les avantages d'établir un diagnostic à un individu ainsi que de fournir des traitements spécifiques à la condition puisque le diagnostic repose également sur les symptômes observés. Un autre défi qui se produit dans tous les troubles psychiatriques et certains troubles neurologiques (par exemple, la migraine), est que le diagnostic est basé uniquement sur les symptômes rapportés; il n'y a pas de tests biologiques. Cette difficulté signifie que même avec des critères diagnostiques clairs, il existe un risque potentiel de sous-diagnostic et de surdiagnostic, ce qui souligne l'importance d'une expertise minutieuse et rigoureuse dans l'établissement des critères (104). Les préoccupations concernant le sous-diagnostic et le surdiagnostic ne se limitent pas au TDAH ou aux troubles psychiatriques (105).

En résumé, le TDAH est une condition très importante en raison de sa prévalence élevée, de sa persistance jusqu'à l'âge adulte et de ses effets indésirables qui s'étendent au-delà de l'individu affecté. Par le fait même, les femmes en âge de procréer sont directement impactées par cette condition temporelle. Bien que le TDAH soit encore perçu avec scepticisme par certains et demeure souvent stigmatisé par les médias, les preuves selon lesquelles il s'agit d'une entité cliniquement et biologiquement significative sont robustes et cohérentes à travers la littérature. Il existe des méthodes d'évaluation multimodale établies et des traitements efficaces dans le traitement de cette condition. Malgré cela, comme c'est le cas pour la majorité des troubles chroniques, le traitement nécessitera généralement de nombreux ajustements au fil du temps.

2.1.2. Épidémiologie

Le TDAH est parfois perçu comme un événement moderne. Toutefois, une série de cas présentant les caractéristiques cliniques du TDAH a été publiée par le pédiatre britannique Sir George Still dans « The Lancet » en 1902. D'ailleurs, il existe des descriptions antérieures à cette

publication de plusieurs siècles (106). Au cours de la dernière décennie, les données épidémiologiques sur le TDAH se sont intensifiées avec la publication de la cinquième édition du DSM. Des études sur l'augmentation de la prévalence du TDAH ont été publiées à chaque nouvelle édition depuis la publication de la troisième édition (DSM-III)(6, 107). Une méta-analyse de 175 études sur la prévalence du TDAH chez les enfants de 18 ans et moins a révélé une estimation globale regroupée de 7,2% (IC à 95% 6,7-7,8) (8). Dans un contexte canadien, une étude récente a rapporté une hausse significative de la prévalence chez les enfants âgés de moins de 18 ans (108). Les auteurs ont utilisé les données administratives des provinces du Québec, de l'Ontario, du Manitoba et de la Nouvelle-Écosse. Les résultats montrent que la prévalence du TDAH entre 1999 et 2012 a augmenté pour tous les groupes d'âge dans toutes les provinces, y compris le Québec (Prévalence [par 1 000 enfants] de 10,9% IC à 95% 10,7-11,0)(108). La prévalence était environ 3 fois plus élevée chez les garçons que chez les filles. Celle la plus élevée a été observée dans le groupe d'âge de 10 à 14 ans. L'incidence a augmenté entre 1999 et 2012 au Manitoba, au Québec et en Nouvelle-Écosse, mais est demeurée stable en Ontario. Selon la province, les cas incidents étaient plus fréquemment diagnostiqués par les omnipraticiens suivis par les psychiatres ou les pédiatres.

Autrefois considéré comme un trouble de l'enfance, le TDAH est maintenant reconnu comme persistant à l'âge adulte chez environ 50 à 65% des individus (3, 109, 110). Les prédicteurs de la persistance à l'âge adulte incluent la gravité des symptômes, l'adversité psychosociale et les comorbidités psychiatriques, telles que rapportées chez les femmes atteintes de TDAH (111, 112). Les taux de prévalence du TDAH peuvent varier en raison des caractéristiques de la population, des différences méthodologiques, environnementales et culturelles et de la variabilité des outils d'identification et de diagnostic utilisés dans les études (113). Cependant, la recherche chez les adultes atteints de TDAH a indiqué que les deux sexes ont des caractéristiques phénotypiques similaires après l'adolescence (114).

Sur la base des critères diagnostiques du DSM-IV pour le TDAH dans 10 pays d'Amérique, d'Europe et du Moyen-Orient, les estimations de la prévalence mondiale du TDAH chez les adultes sont en moyenne de 3,4% (115). Des taux inférieurs, soit environ 1,4% ont été rapportés pour le trouble hyperkinétique dans les études européennes (116). Une étude récente a démontré une

prévalence moyenne du TDAH d'environ 4,8% chez les adultes (âgés de 18 à 44 ans) de divers pays d'Asie, d'Amériques et du Moyen-Orient (IC 95% 0,6-7,3)(109).

Ces dernières années, il y a eu une augmentation constante de l'utilisation des médicaments contre le TDAH par les jeunes adultes, y compris les femmes en âge de procréer et durant la grossesse (65, 71). Cette augmentation a été signalée dans plusieurs pays, dont le Canada, le Royaume-Uni et les États-Unis. Une étude publiée en 2012 a révélé que la prévalence de l'utilisation des médicaments pour le TDAH prescrits avait presque doublé entre 1994 et 2007 (66). Au Canada, la prévalence des prescriptions de médicaments pour le TDAH a plus que quadruplé chez les adultes, passant de 0,32% en 2005 à 1,29% en 2015 (68).

En somme, le TDAH, un trouble neuropsychiatrique, varie en prévalence d'un pays à l'autre. Alors que la plupart des études épidémiologiques sur la prévalence du TDAH chez les enfants et les adultes ont eu lieu aux États-Unis, en Australie et en Europe occidentale, une augmentation récente d'études comparables dans d'autres parties du monde en plus de la publication de plusieurs revues systématiques montre clairement que le TDAH est reconnu comme un trouble important à travers le monde. En raison de son apparition précoce et la persistance subséquente de troubles secondaires à l'âge adulte, le TDAH représente une condition de santé non négligeable. La prévalence et la chronicité du TDAH, associées à sa capacité à interférer avec des domaines majeurs d'importance pour le développement, font du TDAH un problème de santé public important.

2.2. Description et indication des traitements pharmacologiques : Trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH)

Dans le cadre de cette thèse, les médicaments pour le TDAH désignent spécifiquement les psychostimulants et les non stimulants. Il existe plusieurs classifications à ce jour pour décrire les différents types de psychostimulants et non stimulants, notamment la classification thérapeutique internationale provenant de l'OMS « Anatomical Therapeutic Chemical » (ATC) et la classification américaine qui est une nomenclature élaborée par l'« American Hospital Formulary Service » (AHFS). Chaque médicament est identifié par un code de classification. Au Québec, on utilise le code de dénomination commune (DC) et la classification AHFS. Par exemple,

l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) qui sont impliqués dans le traitement et la dispensation des médicaments utilisent ces types de classifications pour coder les médicaments (117, 118). Ainsi, subdivisé en deux classes, chacun des traitements pharmacologiques pour le TDAH sera présenté dans cette section.

L'impact individuel et social du TDAH est important. En conséquence, il existe des directives cliniques des organismes de pédiatrie, de psychiatrie et de soins primaires selon lesquelles les professionnels de la santé devraient identifier, diagnostiquer et traiter les personnes atteintes de TDAH (104, 119-122). Le traitement du TDAH chez l'adulte améliore le fonctionnement (123, 124) et la qualité de vie (125) tout en réduisant le risque d'effets indésirables tels que les accidents (126) et les problèmes liés à la toxicomanie (127). De plus, de nombreuses méta-analyses ont été publiées ces dernières années en mettant de l'avant l'évaluation des traitements pharmacologiques et la combinaison de ceux-ci dans la prise en charge du TDAH (128-130).

Il existe plusieurs lignes directrices spécifiques dans le traitement pharmacologique du TDAH pour tous les groupes d'âge confondus, telles que celles élaborées par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)(104) et le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)(131) au Royaume-Uni, par le *Eunethydis European ADHD Guidelines Group* (EAGG) (132) en Europe, par l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) (133) et l'*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (AACAP) (120) aux États-Unis et la *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* (CADDRA) (54) au Canada. Les lignes directrices canadiennes et américaines recommandent un traitement pharmacologique spécifique au TDAH en première ligne chez les adultes (16).

Les lignes directrices disponibles pour le traitement du TDAH sont présentées dans le tableau 1 suivant :

Tableau 1. Lignes directrices dans le traitement de la condition du trouble du déficit avec/sans hyperactivité (TDAH)

Organisations	Année de publication	Titre de la publication
---------------	----------------------	-------------------------

AACAP	2007	Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
AACAP (Gleason et coll.)	2007	Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Contexts and Guidelines
CADDRA	2018	Canadian ADHD Practice Guidelines (4 th Edition)
CPS (Feldman et coll.)	2009	Extended-release Medications for Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder
European Society of Child and Adolescent Psychiatry (Banaschewski et coll.)	2006	Long-acting Medications for the Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review and European Treatment Guideline
NICE	2009	Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults
SIGN	2009	Management of Attention Deficit and Hyperkinetic Disorders in Children and Young People: A National Clinical Guideline
Royal Australasian College of Physicians	2009	Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder

AACAP, American Academy of Child & Adolescent Psychiatry; CADDRA, Canadian ADHD Resource Alliance; CPS, Canadian Paediatric Society; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

De façon spécifique au contexte canadien et québécois, les lignes directrices canadiennes (CADDRA) émettent des recommandations pour le traitement du TDAH. Ces lignes directrices décrivent les différentes pratiques et procurent les indications des traitements pharmacologiques pour le TDAH au Canada. Comme mentionné par CADDRA, tous les médicaments dans le traitement du TDAH peuvent être utilisés par tous les groupes d'âge et sont maintenant approuvés au Canada chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Le traitement pharmacologique du TDAH chez l'enfant avant l'âge de six ans, justifié par des symptômes cliniques, devrait être initié et supervisé par un spécialiste. Aucune limite d'âge n'est spécifiée pour traiter le TDAH si l'état de santé du patient est convenable. Malgré une indication parmi tous les groupes d'âge, il est conseillé aux femmes en âge de procréer qui prennent des médicaments pour le TDAH de consulter leur médecin si elles prévoient une grossesse. Cette recommandation est issue du fait que les effets associés aux médicaments pour le TDAH sur le fœtus et sur le bébé ne sont pas encore connus.

Jusqu'à présent, les traitements pharmacologiques et comportementaux du TDAH se sont concentrés sur l'amélioration des principaux symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. L'évidence issue d'essais cliniques a montré que la pharmacothérapie a des effets bénéfiques marqués sur les principaux symptômes du TDAH (134, 135). D'ailleurs, les lignes directrices recommandent de traiter le TDAH en utilisant une approche multimodale qui comprend le traitement pharmacologique, la psychoéducation, les interventions comportementales et/ou professionnelles et les aménagements éducatifs lorsque possible (54). Une fois initié, le régime posologique devient souvent un traitement chronique. En conséquence, ces médicaments sont utilisés sur une base quotidienne sur une longue période (73). Les médicaments approuvés par Santé Canada pour le traitement spécifique du TDAH sont les psychostimulants (méthylphénidate et dérivés d'amphétamines) et les non stimulants (atomoxétine et guanfacine). Ces médicaments réduisent l'hyperactivité et l'impulsivité, mais aussi améliorent la capacité à se concentrer, à travailler et à apprendre. Ils sont subdivisés en deux classes. Plus spécifiquement, les médicaments traitant le TDAH sont les suivants :

i. Médicaments psychostimulants

- Méthylphénidate (Ritalin^{MD}, Ritalin^{MD} SR, Concerta^{MD}, Biphentin^{MC}, Foquest^{MD} et autres médicaments génériques)
- Amphétamine (Dexedrine^{MD}, Dexedrine et Vyvanse^{MD})
- Sels mixtes d'amphétamine (Adderall XR^{MD})

ii. Médicaments non stimulants

- Atomoxétine (Strattera^{MD})
- Guanfacine (Intuniv XR^{MC})

Autant chez les enfants que chez les adultes, les psychostimulants sont priorisés comme première ligne de traitement tandis que les non stimulants constituent la deuxième ligne de traitement du TDAH (56). L'utilisation de psychostimulants est fortement soutenue par plusieurs études qui ont montré leur efficacité (57). Les médicaments qui améliorent le plus efficacement les principaux symptômes du TDAH semblent affecter principalement et directement certains neurotransmetteurs, soit les molécules cérébrales qui facilitent la transmission de messages d'un

neurone à un autre. Les neurotransmetteurs impliqués sont la dopamine et la noradrénaline. Les deux neurotransmetteurs semblent jouer un rôle dans les symptômes attentionnels et comportementaux du TDAH. Les prescripteurs ne peuvent pas prédéterminer quel médicament fonctionnera le mieux pour chaque individu. En effet, les médecins doivent déterminer quel médicament convient le mieux à chaque individu et à quelle posologie. L'essai commence généralement par une faible dose qui est progressivement augmentée à intervalles de 3 à 7 jours jusqu'à ce que les bénéfices cliniques soient obtenus. L'usage des médicaments spécifiques au TDAH est complexe. Au Canada et aux États-Unis, les prescripteurs de la pharmacothérapie initiale peuvent être les médecins de première ligne couramment connus sous l'appellation de médecin de famille. Un résumé des lignes directrices disponibles pour le traitement du TDAH est présenté à l'annexe 2.

Avec une fréquence accrue du traitement du TDAH chez les adultes (60, 95, 136), le potentiel d'utilisation de médicaments pour le TDAH est plus grand chez les femmes enceintes (65, 69). Sur la base des données de la littérature scientifique, la prévalence globale estimée des adultes âgés de 18 à 44 ans avec un diagnostic de TDAH est d'environ 4 à 5% (109). Propre au contexte canadien et québécois, la prévalence de l'usage des médicaments spécifiques au TDAH chez les adultes de 25 ans et moins varie d'un groupe d'âge à l'autre. Au Québec, l'INESSS rapporte une prévalence de l'usage de ces médicaments plus élevée dans un rapport de santé présenté au ministre de la Santé et des Services sociaux (137). Spécifique au groupe d'âge d'intérêt pour ce programme de recherche, la prévalence de l'usage des médicaments pour le TDAH est la plus élevée dans trois des cinq groupes d'âge documentés dans le rapport, soit de 14,55 % chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, 13,97 % chez ceux âgés de 10 à 12 ans et 5,36 % chez les adultes âgés de 18 à 25 ans (137). Au Canada, cette prévalence est plus élevée chez les 10 à 12 ans (6,97 %), diminuant légèrement chez les 13 à 17 ans (6,45 %), et de façon plus marquée chez les 18 à 25 ans (3,11 %). Cependant, il n'est pas question de l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes. En lien avec ces données présentées, nous continuons de voir un nombre croissant de femmes atteintes de TDAH qui sont enceintes ou qui prévoient de concevoir. Par ailleurs, dans un échantillon de femmes enceintes américaines, 0,2% ont déclaré avoir utilisé des médicaments pour le TDAH en 1998, contre 1,3 % en 2014 (65). Bien que les données soient

limitées, l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse augmente et est estimée à environ 1,2% selon le CDC. Leur utilisation durant la grossesse a plus que doublé de 1998 à 2011 (95). Par ce fait, un nombre croissant de femmes reçoivent un diagnostic de TDAH avec un traitement pharmacologique ou commencent leur traitement pendant leurs années de procréation. La prévalence d'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse est développée dans la prochaine section de ce chapitre. Malgré l'augmentation notable de l'utilisation de médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes, il existe peu d'informations sur l'utilisation de médicaments pour le TDAH en début de grossesse et les risques associés chez le fœtus. En psychiatrie périnatale, le profil bénéfice-risque de la pharmacothérapie est important. En particulier avec les psychostimulants, cette question est importante dans le traitement du TDAH. À l'heure actuelle, il n'y a pas de lignes directrices précises pour le traitement du TDAH durant la grossesse et la période post-partum. Les préoccupations concernant l'exposition *in utero* à des psychostimulants et non stimulants reposent principalement sur l'impact que ces médicaments pourraient avoir sur le fœtus. Les médicaments pour le TDAH, tels que le méthylphénidate, peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre la circulation fœtale (138, 139). Des études précliniques ont rapporté qu'une exposition *in utero* à ces agents est associée à des issues de grossesse et néonatales défavorables (140). Outre le méthylphénidate, l'atomoxétine (ATX), un non stimulant couramment utilisé, a eu des effets néfastes similaires durant la grossesse (141). Un nombre croissant d'études ont étudié l'effet des médicaments pour le TDAH sur les malformations fœtales et les issues de grossesse, mais les résultats de ces études sont incohérents (69, 75, 93). Bien qu'aucun des médicaments utilisés pour traiter le TDAH ne s'est avéré sécuritaire à utiliser durant la grossesse, ils ne sont pas nécessairement néfastes selon les lignes directrices américaines de la FDA et les lignes directrices canadiennes de la CADDRA. Davantage de données humaines concernant la tératogénicité potentielle sont nécessaires pour comprendre les risques à court et à long terme. La gravité de la maladie, la présence de troubles comorbides et le degré du trouble ont un impact sur les décisions de traitement. Alors que certaines femmes peuvent réussir à éviter l'utilisation de médicaments psychostimulants et non stimulant durant la grossesse, dans plusieurs circonstances les avantages de ces médicaments l'emportent sur les risques connus et présumés d'une exposition *in utero* aux

médicaments. Le contenu et le format d'étiquetage de la FDA pour les médicaments sur ordonnance relatifs à la grossesse, appelées PLLR, permettent d'aider les prestataires de soins de santé à évaluer les avantages par rapport aux risques et à conseiller les femmes enceintes qui ont besoin de prendre des médicaments. Par cela, la FDA étiquette les médicaments pour le TDAH à l'aide de la PLLR et exige que l'étiquetage comprenne un résumé des risques liés à l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse. Ainsi, les études de reproduction animale pour les médicaments dans le traitement du TDAH ont montré un effet indésirable sur le fœtus, mais il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez l'humain. Aucun des médicaments utilisés pour traiter le TDAH ne s'est avéré sécuritaire durant la grossesse, mais aucun ne s'est avéré être néfaste. Or, les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez la femme enceinte malgré les risques potentiels et inconnus à ce jour. Il en va de même pour les lignes directrices canadiennes CADDRA. Les effets des médicaments pour le TDAH sur le fœtus sont inconnus.

Le méthylphénidate est un dérivé de la pipéridine qui est structurellement lié à l'amphétamine. Le transport placentaire des amphétamines a été mis en évidence chez la souris et le mouton (142, 143). Il n'y a pas de données humaines concernant le transfert placentaire du méthylphénidate. Cependant, son poids moléculaire de 269,8 Da est suffisamment faible pour suggérer un transfert selon les données rapportées dans la littérature. Une autre préoccupation liée au traitement du méthylphénidate durant la grossesse est son effet potentiel sur le développement du cerveau. Quelques études ont étudié les conséquences neurocomportementales à long terme de l'exposition *in utero* au méthylphénidate dans des modèles animaux, suggérant un impact neurodéveloppemental (144-146). Ces études précliniques sont parmi les premières à rapporter des altérations neurobiologiques exposées avant la naissance au méthylphénidate. Ces modèles animaux exposés avant la naissance présentaient des altérations du circuit mésolimbique qui entraînent des altérations des fonctions exécutives, de l'apprentissage, de la récompense et par le fait même d'autres troubles du contrôle des impulsions. Bien que l'extrapolation de ces données précliniques aux conditions cliniques soit limitée, ces études suggèrent que les expositions prénatales au méthylphénidate pourraient représenter un risque à long terme et peut-être permanent pour le futur enfant.

La plupart des données sur les médicaments pour le TDAH et la grossesse ont été obtenues d'études précliniques. Ainsi, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les options de traitement les plus sécuritaires pour gérer les symptômes du TDAH durant la grossesse.

2.2.1. Classification des traitements pharmacologiques : psychostimulants et non stimulants

En raison des options disponibles dans le traitement du TDAH, une sélection éclairée ou une hiérarchisation des traitements deviennent plus difficiles pour les médecins. Cette revue de la classification des traitements vise à fournir une évaluation factuelle de la littérature sur les médicaments pour le TDAH.

On regroupe les médicaments dans le traitement du TDAH en deux grandes classes, soit les psychostimulants et les non stimulants. D'abord, les composés psychostimulants sont les médicaments les plus largement utilisés pour la gestion des symptômes du TDAH chez les adultes de même que chez les enfants et les adolescents (147). Ces agents sont approuvés par Santé Canada, la FDA et plusieurs autres lignes directrices pour le traitement du TDAH chez les adultes en plus d'être régulièrement prescrits. Il existe deux catégories générales de médicaments psychostimulants prescrits : le méthylphénidate ou les amphétamines (136). Il n'y a aucune preuve de différence d'efficacité entre ces deux types de psychostimulants, quoique les individus puissent répondre différemment aux deux types (148, 149). Les psychostimulants sont les médicaments les plus étudiés et utilisés pour le TDAH (150). De nombreuses méta-analyses regroupant des centaines d'essais cliniques randomisés ont étudié l'efficacité et l'innocuité des psychostimulants pour le traitement du TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes (128, 129, 135, 151-156). La conclusion générale de ces essais cliniques est que les psychostimulants sont le traitement disponible le plus efficace pour le TDAH afin de réduire les symptômes mentaux et comportementaux, notamment la capacité d'attention limitée, l'impulsivité et l'hyperactivité (155, 157, 158). Une méta-analyse comprenant 190 essais cliniques randomisés sur les traitements du TDAH a soutenu les psychostimulants comme le traitement le plus efficace disponible pour le TDAH compte tenu des options pharmacologiques et non pharmacologiques

(128). Les bénéfices de ces traitements se poursuivent jusqu'à ce que le médicament soit métabolisé tout dépendant des propriétés pharmacocinétiques du médicament et du mode d'administration du médicament utilisé. Si le traitement est poursuivi, ces bienfaits persistent dans le temps, même si des augmentations de dose peuvent être nécessaires pour maintenir une efficacité totale et permanente chez l'individu. Les données suggèrent également que les psychostimulants sont bien tolérés (159, 160). Si un médicament psychostimulant est toléré, mais n'obtient pas une réponse adéquate avec un dosage approprié, l'essai d'un psychostimulant d'une autre classe est généralement recommandé avant de passer à un médicament de deuxième intention. Effectivement, on retrouve les non stimulants comme agents de deuxième ligne dans le traitement du TDAH. Il existe deux catégories générales de médicaments non stimulants prescrits : l'ATX ou la guanfacine. Ces médicaments mettent plus de temps avant d'agir que les psychostimulants, mais peuvent autant améliorer la concentration, l'attention et l'impulsivité chez une personne atteinte de TDAH. Les non stimulants, par exemple l'ATX, peuvent avoir un début d'action dans les 1 à 2 semaines suivant le début du traitement, mais la réponse augmente progressivement. À l'inverse, les psychostimulants ont un début d'action très rapide, généralement dans l'heure suivant la prise du médicament (161, 162). L'avantage principal des psychostimulants par rapport aux non stimulants est qu'ils agissent rapidement et qu'ils procurent une amélioration de l'impulsivité globale et des symptômes du TDAH dans les heures suivant la prise. Plusieurs essais cliniques randomisés et méta-analyses ont systématiquement suggéré que les non stimulants sont efficaces dans la réduction de mêmes symptômes (128, 151, 157). Les médecins peuvent prescrire un non stimulant si une personne a eu des effets secondaires indésirables avec un psychostimulant. Les agents non stimulants sont utilisés en monothérapie si les psychostimulants ne sont pas efficaces ou sont combinés avec un psychostimulant afin d'augmenter l'efficacité. Bien sûr, il peut y avoir de grandes variations individuelles qui ne peuvent être prédites et ne deviendront évidentes qu'une fois le médicament essayé.

2.2.1.1. Médicaments psychostimulants

i. Psychostimulants à base de méthylphénidate

a. **Méthylphénidate** (Ritalin^{MC}, Concerta^{MC}, Biphentin^{MC}, Foquest^{MC} et ses génériques) :

Le méthylphénidate (MPH), un psychostimulant dérivé de la famille des amphétamines, est efficace pour le traitement du TDAH et considéré comme le traitement de première ligne du TDAH chez l'adulte (163, 164). Le taux de réponse au MPH est identique à celui de l'amphétamine, soit environ 70%. Autrement dit, 70% des personnes bénéficieront des avantages liés aux psychostimulants et 30% n'obtiendront aucun avantage ou encore les effets secondaires l'emporteront sur les avantages.

Le MPH peut traverser la barrière placentaire et atteindre la circulation fœtale (138, 139). Il a été démontré que le MPH a des effets tératogènes chez le lapin lorsqu'il est administré à des doses maximales beaucoup plus élevées que celles recommandées chez l'humain. Une étude sur la reproduction chez le rat n'a révélé aucun signe d'effets nocifs pour le fœtus à des doses orales 1 à 2 fois supérieures à celle observée dans les essais chez des volontaires sains. La sécurité du MPH durant la grossesse chez l'humain n'a cependant pas été établie. Les données actuelles au sujet du MPH et des malformations congénitales sont contradictoires (74, 75, 77). Cette association sera discutée en détail dans la prochaine section de cette thèse. Cependant, l'exposition au méthylphénidate en début de grossesse a été associée à un risque légèrement plus grand, mais significatif de malformations congénitales majeures (165). Celles-ci peuvent être attribuées principalement à un risque accru de malformations cardiaques. Le MPH a également été associé à un risque plus élevé de fausse couche, de naissance prématurée et à de faibles scores d'Apgar (69, 76).

Les données de sécurité sur l'utilisation du méthylphénidate durant la grossesse sont limitées, donnant peu d'indications aux médecins prescripteurs. Aux États-Unis, la FDA étiquette le méthylphénidate à l'aide de la PLLR et exige que l'étiquetage comprenne un résumé des risques liés à l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse. La sous-section « Grossesse » demande de fournir des informations sur le dosage et les risques pour le fœtus en développement. D'ailleurs, les données animales ont montré un effet indésirable sur le fœtus, mais n'empêchent pas l'utilisation durant la grossesse. D'un autre côté, le résumé des caractéristiques de ce

médicament au Royaume-Uni indique qu'il existe une quantité limitée de données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte et que « l'utilisation du méthylphénidate durant la grossesse n'est pas recommandée à moins qu'une décision clinique ne soit prise selon laquelle le report du traitement peut présenter un risque plus élevé pour la grossesse » (76).

En résumé, il ne semble pas y avoir actuellement de preuves suffisantes pour suggérer que le méthylphénidate soit considéré comme un médicament tératogène. Toutefois, l'exposition au méthylphénidate en début de grossesse a été associée à une faible augmentation du risque de malformations congénitales majeures. La prise de MPH a également été associée à des complications gestationnelles, telles qu'un risque plus élevé de fausse couche et de naissance prématurée.

ii. **Psychostimulants à base d'amphétamines**

a. **Dexamphétamine et Sels mixtes d'amphétamine** (Adderall XR^{MC}/Dexedrine^{MC}) :

Les sels mixtes d'amphétamines sont une combinaison de deux médicaments différents : l'amphétamine (AMP) et la dextroamphétamine (DEX). Ces deux médicaments agissent en combinaison pour stimuler le système nerveux central et augmenter la disponibilité des neurotransmetteurs norépinéphrine et dopamine dans le cerveau. Ces derniers sont très efficaces dans le traitement du TDAH. Une étude de Spencer et coll. a révélé que les personnes utilisant les sels mixtes d'amphétamines ont une diminution moyenne de 42% des symptômes liés au TDAH (166). En effet, des essais randomisés contrôlés ont rapporté que cette classe de médicament est aussi efficace que celle du méthylphénidate dans l'amélioration des symptômes de ce trouble (167-169). Dans le traitement du TDAH, ces psychostimulants aident à améliorer à la fois la concentration et l'attention tout en réduisant l'hyperactivité et l'impulsivité.

Bien qu'il soit facile de considérer les sels mixtes d'amphétamines comme un traitement quotidien pour le TDAH, ce médicament est un psychostimulant très puissant. Des études animales ont établi que les amphétamines traversent le placenta pour atteindre le fœtus (142, 143). Ce dernier doit être utilisé conformément aux lignes directrices disponibles au cours de la

grossesse. Une étude a révélé que l'utilisation des sels mixtes d'amphétamines durant la grossesse avait plus que doublé entre 1998 et 2011 (95). La sécurité de ces médicaments pendant la période de gestation n'a pas été bien décrite. Les sels mixtes d'amphétamines stimulent le système nerveux et, outre les effets secondaires, il augmente également le risque de psychose, de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Il est important de considérer chacun de ces risques en période de gestation. Compte tenu des effets secondaires, ces médicaments sont prescrits chez la femme enceinte si les avantages l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Pour l'amphétamine, il est difficile d'évaluer les données existantes, car la plupart des études ont été menées auprès de femmes enceintes consommant des drogues illicites (141, 170). Cependant, l'amphétamine ne semble pas augmenter le risque de malformations congénitales structurelles, bien que les auteurs de quelques études rapportent un taux plus élevé de certaines malformations congénitales (171-173). Une association a pourtant été trouvée avec un faible poids à la naissance, une naissance prématurée, un tour de tête plus petit et des problèmes chez le nouveau-né comme une mauvaise alimentation, tachypnée et léthargie (174, 175).

La prise de ces médicaments durant la grossesse est associée à plusieurs complications ou issues obstétricales indésirables. De toute évidence, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer de manière concluante les effets de la prise d'amphétamine durant la grossesse. Selon le Center for Disease Control (CDC), des études animales montrent que ce type de médicament peut augmenter le risque de malformations congénitales impliquant les membres ou le tube digestif (95). Une méta-analyse de huit études chez les femmes enceintes a révélé que le médicament ne semblait pas être associé à des effets indésirables chez le fœtus (176). Compte tenu des quelques études incluses, d'autres études prospectives plus vastes considérant les facteurs de confusion importants sont nécessaires pour vérifier les résultats de cette étude.

b. Lisdexamfétamine (Vyvanse^{MC}) :

La lisdexamfétamine (LDX) est un médicament psychostimulant et peut être prescrite aux enfants, aux adolescents et aux adultes (177). Dans le traitement du TDAH, ce médicament a le même effet que les autres psychostimulants; il stimule le système nerveux central. Il n'y a pas de données sur ce médicament durant la grossesse, mais certaines données sont disponibles pour les amphétamines chez la femme enceinte. Le métabolite actif de la lisdexamfétamine et de la dextroamphétamine traverse la barrière placentaire (178). Un accouchement prématuré, un faible poids à la naissance et d'autres issues défavorables de la grossesse ont été observés chez les nourrissons nés de mères utilisant des dérivés de l'amphétamine (179).

Le principal effet secondaire associé à la prise de LDX est la perte d'appétit, ce qui peut entraîner une nutrition inadéquate (180). Une mauvaise alimentation peut être risquée pour la femme enceinte et le fœtus. Tout comme les autres médicaments de cette classe, la LDX peut également augmenter la fréquence cardiaque et la tension artérielle, ce qui peut augmenter la probabilité de certaines complications de grossesse. Comme spécifié précédemment dans ce présent chapitre, les données suggèrent un risque de malformations congénitales dans les études animales lorsque de fortes doses d'amphétamine sont administrées. Dans les études animales, l'exposition prénatale à l'amphétamine a montré des problèmes d'apprentissage et de mémoire à long terme ainsi que des changements dans la fonction neurale globale (181, 182). Il n'existe néanmoins pas d'études sur la LDX portant sur les effets durant la grossesse. Avec l'utilisation d'un psychostimulant comme la LDX pendant la période de gestation, le nouveau-né est plus susceptible de naître prématurément et d'avoir un faible poids à la naissance.

En résumé, ce médicament se comporte comme un psychostimulant de la même catégorie que l'amphétamine, mais son utilisation durant la grossesse n'est pas rapportée. Aucune référence pertinente pour la LDX n'a été répertoriée dans la littérature. Comme ce médicament est métabolisé en dextroamphétamine, tous les résultats relatifs à la dextroamphétamine sont aussi pertinents pour la LDX.

2.2.1.2. Médicaments non stimulants

iii. Non stimulant – Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline

a. **Atomoxétine** (Strattera^{MC} et ses génériques) :

À l'exception de ATX, dont il sera question ci-dessous, les médicaments non stimulants ont généralement été considérés comme des médicaments de deuxième intention. Ils ont été utilisés chez des personnes qui ont une réponse partielle ou incomplète aux psychostimulants, qui ne peuvent pas tolérer les psychostimulants ou qui ont certaines conditions psychiatriques coexistantes.

L'ATX est approuvée pour le traitement du TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes. Ce médicament est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. C'est le premier médicament non stimulant à avoir été approuvé par la FDA pour le traitement du TDAH et spécifiquement approuvé pour le traitement du TDAH chez l'adulte. L'ATX est considérée comme un traitement pharmacologique important du TDAH dans les recommandations cliniques (120-122, 183), principalement lorsque les psychostimulants sont contre-indiqués ou non tolérés. De plus, ce médicament peut être envisagé dans certaines situations particulières notamment dans la gestion des troubles bipolaires et connexes qui sont des affections comorbides du TDAH. Dans ces situations, le risque de déstabilisation de l'humeur, de toxicomanie et de dépendance est élevé avec la prise de psychostimulants (13, 121). Plusieurs essais cliniques randomisés et méta-analyses ont suggéré que l'ATX a une efficacité et une tolérabilité adéquates. Par contre, la taille de l'effet rapportée dans ces études est plus petite que celle observée avec un plan de traitement basé sur l'utilisation de psychostimulants (128, 151, 157). Des essais cliniques ont été menés chez des enfants et des adultes présentant des comorbidités courantes, comme des troubles anxieux. Chez ces patients, l'ATX a été efficace pour réduire les symptômes du TDAH et, dans certains cas, pour réduire les symptômes des troubles comorbides (184-186).

La FDA a également classé l'utilisation de l'ATX durant la grossesse dans la catégorie C (voir section 2.1.1.1). Le résumé de l'ATX indique que les médicaments doivent être administrés que si les avantages justifient le risque potentiel pour le fœtus. Cependant, il existe peu d'information disponible sur les risques pour le fœtus. Contrairement à la situation du méthylphénidate et de la dexamfétamine, l'ATX n'a été utilisée que récemment pour le traitement du TDAH, ce qui implique que l'expérience avec ce médicament durant la grossesse, est limitée.

iv. Non stimulant – Agoniste sélectif des récepteurs alpha-2A adrénergiques

a. Guanfacine (Intuniv XR^{MC}) :

La guanfacine (GXR) est un agoniste alpha-2A adrénergique sélectif avec moins d'effets sédatifs et cardiovasculaires (187). Une préparation à libération prolongée de GXR a été approuvée par plusieurs agences réglementaires, dont la FDA pour le traitement du TDAH en 2010. L'efficacité de la GXR a été démontrée dans plusieurs essais cliniques (188). D'ailleurs, sept essais cliniques randomisés chez les enfants et les adultes soutiennent l'efficacité par rapport au placebo. Les méta-analyses suggèrent que l'ampleur de l'effet est inférieure à celle des psychostimulants et comparable à l'ATX (128, 157). Une méta-analyse a rapporté un effet modéré dans la réduction des symptômes d'hyperactivité du TDAH, bien que moins importante que celle obtenue avec des psychostimulants (188). Un essai clinique chez des adultes a aussi démontré un effet important, quoique l'ampleur réelle de l'effet est encore incertaine (189). Dans certains pays, la GXR est utilisée comme traitement d'appoint aux psychostimulants. Effectivement, des études ont montré que cette combinaison était plus efficace que le placebo lorsque les deux agents sont comparés en tant que traitement d'appoint (190-192).

En définitive, le tableau 2 récapitule brièvement l'état des connaissances de cette section. Les facteurs, l'évidence et les recommandations à l'égard des différentes classes de traitement disponibles pour le TDAH y sont résumées.

Tableau 2. Facteurs impliqués dans la sélection du premier traitement pharmacologique pour le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Facteurs	Évidence	Recommandations
Efficacité	Les psychostimulants sont la classe la plus efficace	Préférez les psychostimulants pour les cas modérés à sévères
Effets indésirables	Les non stimulants (en particulier ATX et GXR) ont un profil différent d'effets indésirables	Préférez les non stimulants en cas d'intolérance aux psychostimulants ou lorsque des effets indésirables spécifiques sont une préoccupation particulière
Durée de l'action	Les formulations à libération prolongée de psychostimulants durent environ 12 h; ATX	Préférez-les lorsque l'effet est souhaité pendant plus d'un segment de la journée

	et GXR à libération prolongée durent toute la journée	
Potentiel d'abus	Les psychostimulants ont une responsabilité d'abus théorique	Les non stimulants peuvent être une option lorsque l'abus est une préoccupation pertinente
Délai d'apparition de l'effet	Les psychostimulants ont une action immédiate/désactivée	Préférez les psychostimulants lorsqu'un début immédiat/un décalage prévu est nécessaire
Préférences des patients et des parents	Les patients et les parents peuvent avoir des opinions personnelles sur les options existantes	Tenez compte des préférences des patients et des parents, fournissez des informations factuelles

Abréviations : TDAH, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité; ATX, atomoxétine; GXR, guanfacine; MPH, méthylphénidate.

2.2.1.3. Mécanismes d'action des psychostimulants et non stimulants

Les médicaments psychostimulants et non stimulants dans le traitement du TDAH agissent selon trois principaux mécanismes d'action (193) : 1) inhibiteur mixte de recapture de la dopamine et de la noradrénaline, 2) inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et 3) agoniste sélectif des récepteurs alpha-2A adrénergiques (Figure 1).

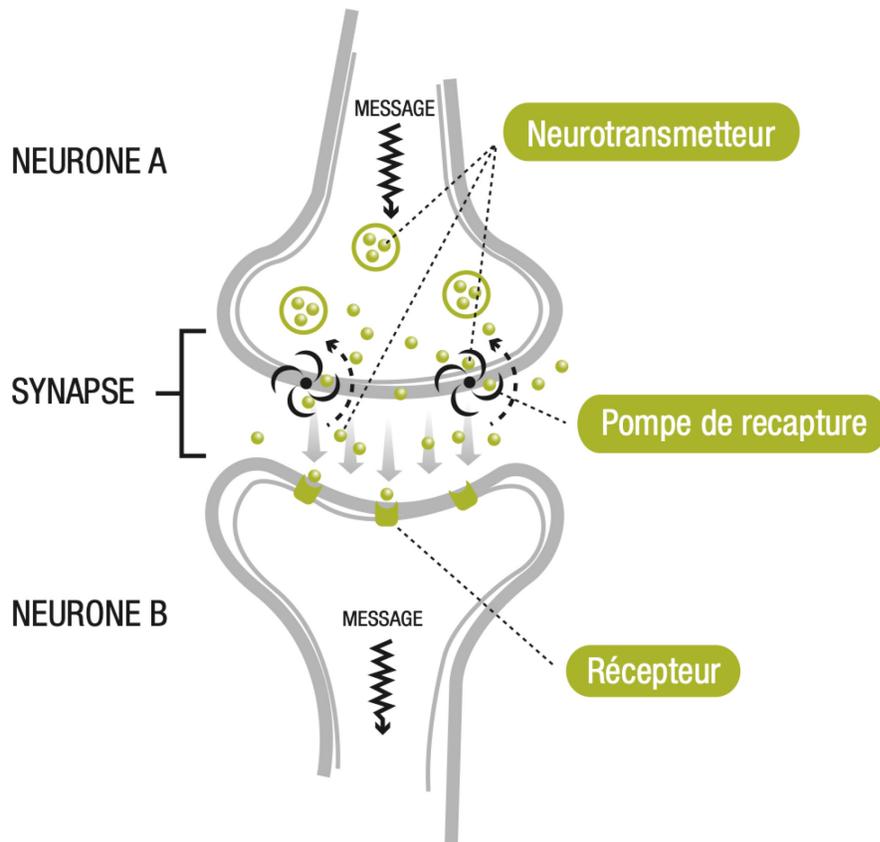


Figure 1. Illustration d’une synapse dans le cadre du trouble du déficit de l’attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

(Illustrations tirées du livre : Mon cerveau a encore besoin de lunettes, Annick Vincent, Québec Livres 2010. www.attentiondeficit-info.com).

Les médicaments pour le TDAH agissent principalement sur les voies des catécholamines (193) (Figure 1). Au niveau synaptique, ces médicaments sont des agonistes de la catécholamine qui augmentent la disponibilité de la dopamine ou de la noradrénaline (par exemple, en bloquant la recapture). Certaines études suggèrent une augmentation de la densité des transporteurs avec un recyclage rapide de la dopamine synaptique entraînant un déficit en dopamine chez les personnes atteintes du TDAH. D'autres suggèrent un déficit de dopamine associé à une faible libération de dopamine (194-197). Il existe des différences dans le mécanisme d'action spécifique de chaque médicament.

Les psychostimulants (MPH et AMP) inhibent les transporteurs de dopamine et de noradrénaline. Ils agissent comme des inhibiteurs de la recapture augmentant la neurotransmission,

principalement dans le striatum et le cortex préfrontal (198). Précisément, le MPH bloque de manière non compétitive la recapture de la dopamine et de la noradrénaline dans le terminal en bloquant le transporteur de dopamine (DAT) et le transporteur de noradrénaline (NAT), tandis que l'AMP qui fonctionne en augmentant les quantités de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine (dans une moindre mesure) dans la fente synaptique par divers mécanismes.

Pour les médicaments non stimulants, l'ATX inhibe le transporteur de noradrénaline tandis que la guanfacine stimule les récepteurs alpha-2 noradrénaline dans le système nerveux central (199). L'ATX empêche la recapture et augmente par le fait même la neurotransmission de la norépinephrine dans toutes les régions du cerveau ainsi que de la dopamine dans le cortex préfrontal où il y a très peu de transporteurs de dopaminergique (199). À l'inverse, la guanfacine stimule les récepteurs alpha-2 noradrénaline dans le système nerveux central. Le mécanisme d'action dans les symptômes du TDAH est médié par l'augmentation du tonus noradrénergique dans le cortex préfrontal et par un apport indirect de noradrénaline à partir du locus coeruleus (200). Le traitement pharmacologique améliore fortement l'activation et normalise les réseaux cérébraux impliqués dans l'attention, le contrôle cognitif et la mémoire de travail chez les individus atteints de TDAH.

2.2.1.4. Adhérence et utilisation des traitements pour le TDAH

Les médicaments atténuent de nombreux aspects du TDAH, mais les difficultés associées à la désorganisation et à la planification peuvent conduire les patients à avoir une mauvaise adhérence et un échec ultérieur du traitement (201). La décision d'interrompre le traitement peut être associée à divers facteurs, notamment les caractéristiques du patient, le choix du patient ou du médecin, facteurs liés aux médicaments (p. ex., durée d'action, profil risque-bénéfice, etc.) et les facteurs liés au soignant ou au système de santé (202, 203).

Une revue systématique a examiné la portée et les conséquences de la non-adhésion aux médicaments chez les enfants et les adultes atteints de TDAH (204). Des études sur les bases de données de réclamations pharmaceutiques ont montré que la prévalence de l'arrêt ou de la non-adhérence des traitements pour le TDAH se situe entre 13,2 % et 64 % (205, 206). Plus d'études se sont concentrées sur l'adhérence du traitement chez les enfants/adolescents que chez les

adultes TDAH. La non-adhérence aux médicaments est plus fréquente avec les psychostimulants à libération immédiate qu'avec les psychostimulants à libération prolongée chez les enfants/adolescents atteints de TDAH, mais les différences dans les formulations n'ont pas été étudiées de manière approfondie chez les adultes. Les études actuelles reposent presque exclusivement sur les données rapportées par des patients (207). Les étiologies possibles de la non-adhésion aux médicaments n'ont pas été examinées avec des instruments d'évaluation formels dans le TDAH chez l'adulte. La non-adhésion aux médicaments est courante chez les enfants, les adolescents et les adultes TDAH. Les avantages potentiels de l'utilisation de médicaments à libération prolongée dans le traitement du TDAH chez l'adulte sont importants. Les études corrélant l'impact de la non-observance médicamenteuse sur les symptômes du TDAH chez l'adulte sont rares.

Bien que l'utilisation d'une posologie unique sur une base quotidienne améliore l'adhésion au traitement dans le cadre du traitement pour le TDAH, la psychoéducation est un outil très efficace pour améliorer l'observance de ces médicaments (208). La connaissance du niveau de l'acceptation du diagnostic par le patient est un facteur important pour déterminer si l'ajout d'une aide d'une telle thérapie est nécessaire. D'autres facteurs importants tels que la stabilité familiale, le concept de soi, la nécessité d'un contrôle, une plus grande motivation, des schémas thérapeutiques simplifiés et de faibles effets secondaires aux médicaments permettent d'améliorer l'adhésion (209). La prise de médicaments pour le TDAH est une tâche qui exige une grande attention, particulièrement quand la posologie exige une prise de médicaments plusieurs fois par jour. En somme, le processus de diagnostic, ainsi que les approches de la prise en charge pour améliorer l'adhérence sont importants.

2.3. Le traitement du TDAH durant la grossesse

2.3.1. Prévalence de l'utilisation des psychostimulants et non stimulants durant la grossesse

En général, le TDAH est considéré comme un trouble persistant. Les données disponibles suggèrent qu'entre 30% et 70% des enfants atteints de TDAH continuent de présenter des

symptômes à l'âge adulte (4). Au cours de la dernière décennie, l'utilisation de ces médicaments chez les adultes, y compris les femmes en âge de procréer, a considérablement augmenté, soit environ 1 femme sur 100 prend des médicaments pour le TDAH durant la grossesse (72, 206, 210, 211). Elle représente donc une exposition aux médicaments de plus en plus fréquente durant la grossesse (65, 69). Au Canada, le portrait de l'usage de ces médicaments chez les femmes en âge de procréer est élevé chez les 13 à 17 ans et les 18 à 25 ans avec une prévalence respective de 6,45 % et de 3,11 %. Spécifiquement, au Québec, cette prévalence est d'autant plus élevée si l'on se réfère aux valeurs mentionnées dans le rapport de santé de l'INESSS (137). On rapporte une prévalence de 5,36 % chez les adultes âgés de 18 à 25 ans. Avec une augmentation des cas d'individus traités pour le TDAH pendant l'enfance et à l'adolescence, un nombre croissant de femmes entrent dans leurs années de procréation traitées avec des médicaments pour le TDAH. Aux États-Unis, environ 1% des femmes enceintes utilisent des médicaments pour le traitement du TDAH, ce qui classe ces médicaments d'ordonnance parmi ceux les plus couramment utilisés durant la grossesse (212, 213). Rappelons-le, jusqu'à présent, les données sur la prise de médicaments pour le TDAH pendant la période de gestation et la sécurité du fœtus sont limitées, surtout en ce qui concerne les troubles néonataux tels que le risque accru d'accouchement prématuré, d'admission à l'urgence et de troubles liés au SNC (69, 74-77). Les risques et les issues obstétricaux indésirables seront abordés en détail dans la prochaine section de ce chapitre. Malgré l'utilisation croissante chez les femmes adultes, seulement quatre études ont rapporté des données fiables sur la prévalence de l'utilisation de ces médicaments durant la grossesse (65, 69, 70, 95). Ces quatre études sont présentées dans le Tableau 3 de cette présente section.

De 2000 à 2005, la prévalence des médicaments pour le TDAH chez les adultes aux États-Unis a augmenté de 15% par an, avec des augmentations plus rapides de la prévalence chez les femmes que chez les hommes (210). Une augmentation similaire a été observée au Danemark à partir de 2005 (74), d'autant plus que les médicaments pour le TDAH n'ont été introduits sur le marché danois qu'en 2003. Les estimations de cette étude suggèrent que l'augmentation se poursuit de 2010 à 2011 et que l'augmentation est plus prononcée chez les femmes âgées de 15 à 19 ans. Ainsi, il semble peu probable que nous soyons sur le point d'atteindre un plateau dans les grossesses exposées aux médicaments pour le TDAH. Par conséquent, une surveillance continue

des tendances temporelles de l'utilisation est justifiée. De plus, le nombre de grossesses exposées aux médicaments pour le traitement du TDAH augmente, et ce, spécifiquement pour les grossesses non planifiées (74). Au Canada, une étude publiée en 2012 a révélé que la prévalence des médicaments prescrits pour le TDAH avait presque doublé entre 1994 et 2007 (66). Dans cette étude, la prévalence de la prescription chez les hommes était plus élevée que chez les femmes, mais la plus forte augmentation au fil du temps a été observée chez les femmes. Il est possible de penser que les femmes sous traitement pour le TDAH souhaitent poursuivre leurs médicaments durant la grossesse afin de profiter des avantages du traitement. Une étude récente de Hauck et coll. a rapporté que la prévalence du TDAH était de 5,4%, soit la majorité (70%) des patients atteints de TDAH recevant des ordonnances de médicaments psychostimulants ou non stimulants (19). En effet, la prévalence des prescriptions de médicaments pour le TDAH a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie au Canada, aux États-Unis et dans plusieurs autres pays (2, 214).

Une étude de Hærvig et coll. a examiné les tendances de l'utilisation des médicaments pour TDAH durant la grossesse au Danemark entre 1999 à 2010 ainsi que les caractéristiques des femmes qui utilisent ces médicaments. Dans ce contexte, cette étude danoise a montré qu'entre 2003 et 2010, l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse est passée de 5 pour 100 000 personnes-années à 533 pour 100 000 personnes-années (69). Les tendances temporelles de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse et les effets néfastes possibles sont limités. Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse a fortement augmenté entre 2003 et 2010. En fait, la prévalence d'utilisation a augmenté de 48% entre le premier trimestre de 2009 et le premier trimestre de 2010 au Danemark. Ces tendances temporelles reflètent l'augmentation rapide de l'utilisation des médicaments pour le traitement du TDAH observé chez les femmes en âge de procréer. Les femmes qui utilisaient des médicaments pour le TDAH durant la grossesse étaient en moyenne plus jeunes et plus défavorisées que les femmes non exposées. Cette utilisation était également associée à des issues obstétricales indésirables, telles qu'un taux plus élevé d'avortement et de fausses couches. En conclusion, Hærvig et coll. rapportent que le nombre de grossesses exposées aux médicaments pour le TDAH a augmenté de façon similaire à celle de l'utilisation chez les

femmes en âge de procréer. Les résultats suggèrent que l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse a augmenté considérablement depuis 2003. De plus, il semble probable qu'elle n'ait pas encore atteint un plateau, car l'utilisation de ces médicaments a augmenté plus rapidement chez les femmes âgées de 15 à 19 ans, qui sont sur le point d'entrer dans leurs années de procréation (215).

Une étude nord-américaine a révélé que l'utilisation de médicaments durant la grossesse est passée de 0,2% en 1997-1998 à 1,3% en 2013 (65). Pour identifier la prévalence de la prise de ces médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes, Louik et coll. ont examiné les données de la Birth Defects Study (BDS) du Slone Epidemiology Center, un centre de surveillance axé sur les malformations congénitales liées à l'utilisation des médicaments en période prénatale. Au total, 29 540 femmes ont été interrogées entre 1998 et 2014; 87 d'entre elles ont signalé une exposition à un médicament pour le TDAH. En effet, Louik et coll. ont rapporté que 0,3% des femmes enceintes avaient signalé une utilisation de médicaments pour le TDAH pendant la période d'étude. La classe de médicament la plus souvent rapportée chez ces utilisatrices était les sels mixtes d'amphétamines (Adderall®) qui représentaient 57,5% des expositions totales. L'utilisation de ce produit n'a pas été signalée pour les années 1997-98, tandis que pour l'année 2013, la prévalence était de 1,0% ($p < .0001$). Cette hausse explique entièrement l'augmentation globale des médicaments pour le TDAH. Les autres médicaments comprenaient le méthylphénidate (Ritalin®), la lisdexamfétamine (Vyvanse®) et l'atomoxétine (Strattera®) représentant 29,9%, 5,7% et 3,4% du total des expositions, respectivement. Sur les 87 femmes qui ont été exposées à un médicament pour le TDAH, toutes l'ont utilisée au cours du premier trimestre mis à part 18 femmes (20,7%) qui ont continué leur utilisation au deuxième trimestre et 11 femmes (12,6%) au troisième trimestre. De 1998 à 2013, les auteurs ont observé une tendance à la hausse marquée de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse. Alors que la prévalence globale de l'utilisation de tout médicament pour le TDAH était de 0,3%, il y a eu une augmentation marquée de cette prévalence au cours de la période d'étude passant de 0,2% chez les femmes en 1997-1998 à 1,3% chez les femmes en 2013.

L'étude de Hanley et coll. a également rapporté quelques données sur la prévalence d'utilisation de certains médicaments pour le TDAH durant la grossesse (70). Un peu moins de la moitié de

tous les utilisateurs de psychostimulants avaient un diagnostic de TDAH (49,6%) et 72,3% d'entre eux avaient un diagnostic d'au moins un trouble de santé mentale. Les femmes qui utilisaient plus d'un psychotrope durant la grossesse étaient les plus susceptibles d'avoir au moins un diagnostic psychiatrique pertinent (73,9%). L'utilisation de médicaments psychostimulants et non stimulants pendant la période de gestation a connu une augmentation de 0,4% en 2007 à 0,9% en 2011.

Dans l'étude de Anderson et coll. la prévalence de l'utilisation des médicaments pour le traitement du TDAH durant la grossesse a été examinée à partir de données de la « National Birth Defects Prevention Study » entre 1998 et 2011, une étude cas-témoins basée sur la population américaine. L'utilisation de ces médicaments chez les femmes avant et durant la grossesse était rare (0,2%), mais la prévalence a augmenté de 1998-1999 à 2010-2011. Il y a eu une forte baisse de l'utilisation des médicaments pour le TDAH au cours du premier trimestre, ce qui correspond au moment où la plupart de ces femmes apprennent leur grossesse (216). Alors que les estimations de prévalence varient selon les études (par exemple, 0,02% [Danish registry 1997-2008 (76)] à 0,6% [données de prescriptions aux États-Unis 2006-2011 (70)]), les résultats de Anderson et coll. sont conformes aux études indiquant que l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse devient de plus en plus courante avec le temps. Entre autres, une analyse utilisant les données du « Danish registry » basées sur la population a estimé que l'incidence de l'utilisation de médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes était 100 fois plus élevée entre 2003 (5/100 000 personnes-années) et 2010 (533/100 000 personnes-années)(69).

En résumé, les variations des estimations de prévalence peuvent être dues à des différences dans la conception de l'étude, le lieu, la période, les médicaments inclus ou la période d'exposition. Malgré des variations, les études indiquent que l'utilisation de médicaments pour le TDAH est en augmentation chez les femmes enceintes (70). L'ensemble de ces études sont résumées dans le tableau 3. Cette tendance reflète l'augmentation de l'utilisation de ces médicaments chez l'ensemble des femmes en âge de procréer. Toutefois, aucune étude n'a rapporté la prévalence associée au type spécifique de médicaments pour le TDAH et les caractéristiques de dosages de ces derniers. Il y a un manque substantiel de données concernant l'utilisation des médicaments durant la grossesse. Il faut donc y remédier dans le cadre de recherches ultérieures.

Tableau 3. Sommaire des études évaluant la prévalence de l'utilisation de médicaments psychostimulants et non stimulants pour le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) durant la grossesse

Article	Devis	Source de données	de Population	Prévalence	Caractéristiques de l'utilisation et autres particularités
Louik et coll. (65)	1997-2013 Cas-témoins	<i>Birth Defects Study (BDS) du Slone Epidemiology Center</i> Pays: États-Unis	Cas (19 811) et témoins (9 729) sélectionnés pour chaque centre (Boston, 9 476; Philadelphie, 7 970; Toronto, 3 323; San Diego, 4 969; New York, 3 531; Tennessee, 271) N = 29 540 femmes enceintes	Prévalence globale de l'utilisation de tout médicament pour le TDAH 0,3% Prévalence de l'utilisation sur la période de l'étude, de 0,2% pour les femmes de 1997–98 à 1,3% pour les femmes en 2013	Le médicament pour le TDAH le plus souvent signalé était les sels mixtes d'amphétamine (Adderall® et ses génériques), qui représentaient 57,5 % des expositions totales.
Hærvig et coll. (69)	2003-2010 Cohorte	Registres nationaux de santé du Danemark Pays : Danemark	Toutes les grossesses du registre du Danemark N = 1 054 494 grossesses enregistrées dans le registre des grossesses	De 2003 à 2010, l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse est passée de 5 à 533 pour 100 000 années-personnes	Les femmes qui utilisaient des médicaments pour le TDAH durant la grossesse étaient souvent plus jeunes, célibataires, moins scolarisées, recevaient des prestations de sécurité sociale et utilisaient d'autres médicaments psychopharmaceutiques.

Hanley, Mintzes et coll. (70)	2007-2011 Cohorte	<i>Truven Health MarketScan</i> Pays : États-Unis	Toutes les grossesses entre janvier 2006 et décembre 2011 N = 343 299 grossesses	L'utilisation de médicaments psychostimulants et non stimulants durant la grossesse a connu une augmentation de 0,4% en 2007 à 0,9% en 2011	Les femmes qui utilisaient plus d'un psychotrope durant la grossesse étaient les plus susceptibles d'avoir au moins un diagnostic psychiatrique pertinent (73,9%)
Anderson et coll. (95)	2006-2011 Cas-témoins	<i>National Birth Defects Prevention Study (NBDPS)</i> Pays : États-Unis	Grossesses avec une date d'accouchement estimée entre janvier 1998 et décembre 2011 N = 42 667 grossesses (3 213 cas et 11 454 témoins)	Augmentation de l'utilisation des médicaments pour le TDAH de 1998-1999 (0,2%) à 2010-2011 (0,5%; p <0,001)	Les médicaments pour le TDAH les plus fréquemment rapportés étaient l'amphétamine, la dextroamphétamine (39,8%) et le méthylphénidate (37,8%) L'utilisation de médicaments pour le TDAH avant et durant la grossesse était rare, mais la prévalence de l'utilisation a augmenté au fil du temps

Abréviations : TDAH, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité; ATX, atomoxétine; GXR, guanfacine; MPH, méthylphénidate.

2.3.2. Déterminants de l'utilisation des psychostimulants et non stimulants durant la grossesse

Les études portant sur les déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse sont considérablement limitées. Seules quelques études européennes ont examiné les caractéristiques maternelles associées à l'utilisation de ces médicaments durant la grossesse. À notre connaissance, deux études américaines ont également examiné ces déterminants qui sont en accord avec des recherches antérieures (69, 76, 77, 95).

Les résultats de l'étude d'Anderson et coll. ont identifié plusieurs caractéristiques liées à l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse (95). D'abord, les femmes qui utilisent ces médicaments avant et durant la grossesse sont plus susceptibles d'être nullipares que les non-utilisatrices. Ces données concordent également avec la seconde étude américaine suggérant que les femmes blanches non hispaniques pourraient être plus susceptibles de prendre des médicaments pour le TDAH durant la grossesse (93). Toutefois, dans l'étude d'Anderson et coll., les femmes qui avaient une prescription d'un médicament pour le TDAH étaient souvent plus âgées et présentaient un niveau de scolarité plus élevé, alors que des études antérieures suggèrent que les femmes enceintes qui utilisent des médicaments pour le TDAH sont plus jeunes et moins scolarisées (69, 76, 93, 171). Bien que des études précédentes aient indiqué que les femmes enceintes qui utilisent ces médicaments ont des revenus plus faibles et sont plus susceptibles d'être des fumeuses, les résultats sont contradictoires.

Malgré que les périodes d'étude étaient comparables, il est important de noter que les études précédentes à celle d'Anderson et coll. présentent des différences méthodologiques dans la conception et dans les méthodes de collecte de données. Ces facteurs peuvent expliquer les différences au niveau des résultats rapportés dans ces différentes études. Il est également possible qu'il existe des différences démographiques et culturelles quant aux personnes qui utilisent ce type de médicament avant et durant la grossesse aux États-Unis et en Europe. Il peut aussi avoir des différences entre les individus inclus dans la base de données de Medicaid basée aux États-Unis et la population générale. L'étude de Anderson et coll. a également examiné plusieurs caractéristiques maternelles non rapportées dans les études précédentes. Ces derniers

ont constaté que, par rapport aux femmes non exposées, celles qui utilisaient des médicaments pour le TDAH avant et durant la grossesse consommaient plus fréquemment de l'alcool et étaient moins susceptibles de planifier leur grossesse. En effet, quelques études chez les individus atteints de TDAH, comparativement à ceux qui ne le sont pas, ont rapporté une susceptibilité à la consommation d'alcool ou de substance d'abus (147, 217). Les femmes atteintes de TDAH peuvent également présenter un risque accru de grossesses non planifiées (218). Ainsi, les femmes qui utilisent des médicaments pour le TDAH avant et durant la grossesse sont souvent plus âgées (en particulier ≥ 35 ans), blanches non hispaniques, niveau de scolarité plus élevé, consomment de l'alcool en début de grossesse, nullipares et moins susceptibles de planifier leur grossesse.

En résumé, les données au sujet des déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH sont limitées. Ces facteurs liés aux caractéristiques et aux conditions de santé sous-jacente peuvent jouer un rôle important.

2.3.3. Revues des risques associés à l'utilisation de psychostimulant et non stimulants durant la grossesse

L'utilisation de médicament pour le TDAH durant la grossesse a fortement augmenté au fil du temps. Les données sur les évidences actuelles et l'acquisition des connaissances concernant la sécurité de la prise de ces médicaments durant la grossesse sont toujours en cours. Ainsi, vu l'orientation récente vers ces recherches, peu d'études sont actuellement disponibles sur l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse et les issues périnatales. Il y a longtemps que des études ont été réalisées évaluant la possibilité que l'exposition durant la grossesse, notamment à des médicaments actifs sur le système nerveux central, ait des effets à long terme sur le développement neuropsychiatrique de l'enfant. Comme mentionné précédemment dans cette thèse, des recherches approfondies sur les animaux ont démontré la plausibilité biologique de ces effets.

2.3.3.1. Risque de l'utilisation des psychostimulants et des non stimulants durant la grossesse

Dans cette section, la revue des risques est divisée en deux sections, soit les issues obstétricales indésirables/complications gestationnelles et les malformations congénitales.

2.3.3.1.1. Issues obstétricales indésirables et complications gestationnelles

Avec une fréquence plus élevée de diagnostics et de traitements du TDAH chez les adultes, le potentiel d'utilisation de médicaments pour ce trouble est plus grand chez les femmes enceintes (60, 136, 219). Bien que les données soient limitées, l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse ne semble pas être sans risques. Connaissant la persistance du trouble du TDAH jusqu'à l'âge adulte chez plus de 65% des individus, la prise de ces médicaments durant la grossesse est de plus en plus importante. En fait, une fois initiés, ces médicaments deviennent souvent un traitement chronique et nous estimons qu'environ 30% des patients poursuivent le traitement pharmacologique jusqu'à l'âge adulte (73). Conséquemment, ces médicaments sont susceptibles d'être utilisés par les femmes en âge de procréer, enceintes et en période post-partum, ce qui soulève des inquiétudes quant à une éventuelle exposition fœtale. Malgré la situation, il y a peu d'information sur l'usage des psychostimulants sur ordonnance durant la grossesse et les risques obstétricaux indésirables. Les données disponibles sur l'utilisation de psychostimulants sur ordonnance proviennent d'études menées auprès de femmes traitées pour un TDAH durant la grossesse. D'après quelques études de cohorte, l'exposition aux psychostimulants sur ordonnance lors du premier trimestre augmente le risque de complications gestationnelles (179, 220).

De ce fait, Cohen et coll. ont observé que les médicaments de première intention pour le TDAH ont des propriétés vasoconstrictrices et peuvent donc altérer la perfusion placentaire. Cet effet pourrait augmenter le risque de complications gestationnelles, telles que la prééclampsie, le décollement placentaire, la restriction de la croissance fœtale et l'accouchement prématuré (179). Ils ont donc examiné ces résultats dans une étude de cohorte basée sur la population en utilisant les données 2000-2010 du programme Medicaid aux États-Unis. L'échantillon

comprenait 5 299 femmes exposées à des médicaments pour le TDAH au début de la grossesse et 1 461 493 témoins non exposés. Parmi les femmes exposées, 1 353 femmes ont continué leur traitement au-delà de la 20^e semaine de gestation (140 jours) et 3 946 d'entre elles ne l'ont pas fait. Cela a permis une comparaison entre l'exposition de la période précoce et tardive de la grossesse réduisant par le fait même, mais sans éliminer complètement la confusion par indication. Les femmes enceintes exposées en début de grossesse ont été comparées à 1 461 493 grossesses non exposées. Chez les femmes non exposées, les risques étaient de 3,7% pour la prééclampsie, 1,4% pour le décollement placentaire, 2,9% pour les nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel et 11,2% pour les naissances prématurées. Le risque relatif ajusté pour l'utilisation de psychostimulants était de 1,29 pour la prééclampsie (IC à 95% 1,11-1,49), 1,13 pour le décollement placentaire (IC à 95% 0,88-1,44), 0,91 pour l'âge gestationnel (IC à 95% 0,77-1,07) et 1,06 pour la prématurité (IC à 95% 0,97-1,16) (179). Ainsi, l'utilisation de psychostimulants durant la grossesse était associée à une légère augmentation du risque de prééclampsie et de naissance prématurée.

En Australie, une autre étude portant sur des femmes atteintes de TDAH durant la grossesse a rapporté que la prise de psychostimulants avant et durant la grossesse était associée à des résultats indésirables de grossesse (221). Plus exactement, le traitement avant ou durant la grossesse était associé à un risque accru de prééclampsie (aOR 1,21; IC à 95% 1,0-1,4), une naissance prématurée <37 semaines (aOR 1,2; IC à 95% 1,0-1,3) et un test d'Apgar <7 (aOR 1,2; IC à 95% 1,1-1,3, aOR 2,0; IC à 95% 1,4-2,9). Dans une étude au Danemark entre 1999 à 2010, Haervig et coll. ont identifié 1 054 494 grossesses, dont 480 avaient été exposées au méthylphénidate et à l'ATX (69). L'exposition à ces médicaments était associée à un risque accru de fausse couche (aOR 2,07; IC à 95%, 1,51-2,84).

Dans une étude qui a extrait les données 1997-2008 des registres au Danemark, Bro et coll. ont identifié 989 932 grossesses, dont 186 avaient été exposées au méthylphénidate ou à l'ATX (76). Dans des analyses ajustées, les auteurs ont constaté que l'exposition aux médicaments pour le TDAH était associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané (aRR 1,55; IC à 95% 1,03-2,36) et de prématurité (aRR = 2,06; IC à 95%, 1,11 à 3,82). Les nouveau-nés de mères exposées au méthylphénidate avaient également un test d'Apgar <10. Les

autres complications gestationnelles à l'étude n'étaient pas significativement associées à la prise de ces médicaments durant la grossesse.

Dans une autre étude de cohorte basée sur la population en Suède, les femmes traitées principalement avec du méthylphénidate durant la grossesse avaient un risque plus élevé de crises néonatales et d'admission à l'urgence au « Neonatal Intensive Care Unit ». Cependant, les auteurs reconnaissent qu'un biais de confusion résiduel limite la capacité d'attribuer directement ces résultats à l'utilisation de psychostimulant (222).

En somme, ces études de cohortes ont démontré que l'utilisation de ces médicaments est associée à un risque de prématurité, de prééclampsie, de fausse couche, de faible poids à la naissance et d'admission à l'urgence de l'unité des naissances. Les analyses ont été ajustées en utilisant un large éventail de variables de confusion potentielles, y compris des variables sociodémographiques, obstétriques, des maladies médicales et psychiatriques, des médicaments utilisés, de l'utilisation des soins de santé ainsi que des variables informatives sur les diagnostics de dépendance à l'alcool, le tabac et d'autres substances.

Une méta-analyse a examiné la relation entre l'exposition aux amphétamines durant la grossesse et les issues indésirables à la naissance (223). Au total, 10 études ont été incluses dans cette revue systématique. Les auteurs ont montré chez les femmes exposées aux amphétamines durant la grossesse une augmentation significative des risques d'accouchement prématuré (OR 4,11; IC à 95%, 3,05-5,55), de faible poids à la naissance (OR 3,97; IC à 95%, 2,45-6,43) et de nouveau-nés petits pour leur âge gestationnel (OR 5,79; 95% IC, 1,39-24,06). Le poids moyen à la naissance était significativement plus faible parmi les grossesses exposées aux amphétamines (différence moyenne, -279 g; IC à 95%, -485 à -74 g). Deux études ont fourni des estimations ajustées sur différents critères, et leurs résultats étaient cohérents avec les conclusions des données non ajustées. Ainsi, l'exposition aux amphétamines durant la grossesse est associée à des issues défavorables à la naissance et doit être identifiée en période de soins prénataux.

L'utilisation de psychostimulants durant la grossesse continue d'augmenter et a été associée à une augmentation du risque d'issues obstétricales défavorables.

Les données disponibles suggèrent la possibilité que les psychostimulants, en particulier les amphétamines, puissent augmenter le risque de prééclampsie et éventuellement certaines autres complications gestationnelles. Malgré tout, le risque est faible. Aucune association indésirable n'a été identifiée avec l'ATX, mais ces résultats peuvent être expliqués par des tailles d'échantillon insuffisantes. Les femmes atteintes de TDAH doivent trouver un équilibre entre les avantages de leurs médicaments et les risques potentiels associés à ces médicaments durant la grossesse.

2.3.3.1.2. Malformations congénitales majeures

Dans la littérature, on rapporte des résultats contradictoires entre la prise de médicaments pour le traitement du TDAH et la survenue de malformations congénitales.

Certaines études antérieures n'ont démontré aucun, voire un faible risque de malformations congénitales majeures ou de malformations cardiaques (69, 77, 224). À l'exception d'une association d'un risque accru entre le méthylphénidate et les malformations cardiaques congénitales dans l'étude de Huybrechts et coll., l'étude de Anderson et coll. a été parmi les premières à examiner la relation entre l'utilisation de médicaments pour le TDAH en début de grossesse et le risque de malformations congénitales spécifiques. L'utilisation de ces médicaments en début de grossesse était associée à un risque de trois des 12 malformations congénitales examinées dans cette étude : gastroschisis, omphalocèle et malformation des membres transversaux. Alors que la plupart des études précédentes n'ont noté aucune spécificité de malformations congénitales, de malformations gastro-intestinales et de réduction des membres, cette étude a observé un risque de malformations congénitales spécifiques chez des femmes qui utilisaient des médicaments pour le TDAH en début de grossesse (171, 225, 226). Étant donné la littérature limitée sur l'utilisation des médicaments pour le TDAH en début de grossesse et le risque de malformations congénitales spécifiques en plus du faible nombre de cas exposés pour chacune des malformations congénitales spécifiques dans cette analyse, des études futures sont nécessaires pour répliquer ces résultats.

Les données de la littérature appuient la surveillance de l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes; l'utilisation de médicaments pour le TDAH en début de

grossesse serait associée à un risque potentiel, mais faible de malformations congénitales. Malgré ce risque, les données dans la littérature sont limitées quant à l'utilisation de médicaments pour le TDAH en début de grossesse et les risques spécifiques de malformations congénitales. Des médicaments peuvent être nécessaires pour gérer les impacts que cette condition peut avoir chez la femme enceinte. Ces femmes et leurs cliniciens doivent soigneusement examiner les conséquences possibles du traitement et du non-traitement de leur condition.

2.3.3.2. Risque d'abus des psychostimulants et des non stimulants durant la grossesse

En plus d'une compréhension des risques et des avantages généraux des médicaments pour le TDAH durant la grossesse, une attention particulière est justifiée à la relation entre le TDAH et le risque d'abus.

L'utilisation de psychostimulants durant la grossesse, y compris les psychostimulants sur ordonnance, est de plus en plus courante comme mentionné au préalable. Aux États-Unis, les psychostimulants sont les deuxièmes médicaments les plus largement utilisés et consommés durant la grossesse. Ces femmes enceintes qui utilisent des psychostimulants durant la grossesse courent un risque accru d'issues périnatales, néonatales et infantiles défavorables (227). Le développement de stratégies de traitement efficace pour les troubles liés à l'utilisation de psychostimulants identifiés chez les femmes enceintes nécessite davantage d'attention pour permettre d'obtenir un portrait global de la situation.

Les psychostimulants et non stimulants peuvent faire l'objet d'un risque d'abus, ce qui complique la prise en charge de ces médicaments sur ordonnance. Pour une raison autre que celle indiquée par un médecin, les patients peuvent les utiliser sans ordonnance en plus grande quantité, plus souvent ou plus longtemps que prescrit. Il est important de comprendre le lien entre l'utilisation de ces médicaments et le mésusage, car le mésusage de psychostimulants est courant. À ce jour, plus de 4,8 millions d'adultes ont abusé parmi l'un de ces types de médicaments en 2015 aux États unis (228). En effet, les psychostimulants sont de plus en plus utilisés pour l'amélioration cognitive en l'absence de TDAH (229) et pour les femmes intéressées par la perte de poids (230-

232). De ce fait, 16 millions (4,5%) d'adultes aux États-Unis entre 2015-2016 ont utilisé des psychostimulants sur ordonnance pour le traitement du TDAH, tandis que 4,8 millions (2,1%) ont utilisé des psychostimulants sur ordonnance comme drogue d'abus au moins une fois (228, 233). Les effets indésirables associés à l'utilisation de psychostimulants ne sont pas rares et peuvent inclure une perte d'appétit, de l'anxiété, de la paranoïa, des hallucinations, de l'insomnie et une augmentation du rythme cardiaque (234). L'abus est une situation courante, souvent combinée à d'autres toxicomanies, inclusivement l'alcool et le tabagisme. Les effets périnataux et l'abus maternel de ces médicaments à long terme sont bien connus. Une augmentation du risque de naissance prématurée, de faible poids à la naissance et de petit âge gestationnel est observée chez les nouveau-nés dont les mères ont abusé d'amphétamine (223). Cependant, les données peuvent être confondues par d'autres facteurs indésirables associés à la toxicomanie. L'abus de méthylphénidate a également entraîné un taux élevé de naissances prématurées et un retard de croissance (235).

En se basant sur la littérature, il est possible de soulever l'information pour certains médicaments spécifiques au TDAH, et ce malgré le peu d'information sur le mésusage des psychostimulants sur ordonnance. Les données les plus connues sur l'utilisation abusive de psychostimulants sur ordonnance proviennent d'études menées auprès de femmes traitées à l'aide d'amphétamine durant la grossesse. D'après plusieurs études de cohorte basées sur la population, le lien entre l'exposition aux psychostimulants et non stimulants au premier trimestre de grossesse et le risque de malformations congénitales présente des résultats contradictoires (75, 93, 171). D'ailleurs, les études ayant investigué l'association entre la prise de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et le risque de malformation congénitale peut varier quant à la définition de l'exposition. La majorité des études considère une exposition aux médicaments pour le TDAH conforme à l'ordonnance prescrite. Toutefois, quelques études ont rapporté une association entre une consommation illicite de ces médicaments avant ou durant la grossesse et un risque accru de certaines malformations congénitales (172, 236, 237). Une étude en Suède a examiné la relation entre la circonférence crânienne à la naissance chez les enfants exposés à l'amphétamine au cours de la vie fœtale par l'abus de drogues chez la mère. Cette étude longitudinale prospective de 65 enfants nés de femmes abusant d'amphétamine a montré une diminution de la

circonférence crânienne à la naissance comparativement chez les enfants exposés à des doses élevées d'amphétamine (175). Les mères connues pour consommer des amphétamines courent un risque élevé de comorbidité psychiatrique et d'issues obstétriques défavorables. En contrepartie, les nouveau-nés peuvent échapper à la détection, car les signes de sevrage sont généralement moins prononcés que les nouveau-nés exposés aux opiacés (174).

Finalement, l'utilisation de psychostimulants durant la grossesse est sous-reconnue et a d'importantes implications à court et à long terme pour la santé maternelle et néonatale. L'usage illicite de psychostimulants est probablement associé à des issues périnatales défavorables, notamment à la naissance de nouveau-nés petits pour leur âge gestationnel et d'un faible poids à la naissance. Nous savons peu de choses sur la sécurité de l'utilisation des psychostimulants et non stimulants pendant l'allaitement. Le dépistage de la consommation de substances, incluant l'utilisation sur ordonnance à des fins non médicales et l'utilisation de psychostimulants illicites, est recommandé par l'« American College of Obstetricians and Gynecologist » ainsi que l'« American Society for Addiction Medicine ». Les femmes enceintes ou en période post-partum sont à risque de plusieurs issues de grossesse défavorable. De ce fait, les cliniciens et les décideurs doivent être conscients de l'impact de l'utilisation de psychostimulants et non stimulant durant la grossesse.

2.4. Descriptions des issues

Dans cette section, nous avons décrit les issues étudiées dans cette thèse (TDAH et malformations congénitales) ainsi que leurs facteurs de risque respectifs. Un tableau des facteurs de risque décrivant la disponibilité de l'information dans la CGQ est disponible à la fin de chaque descriptif.

2.4.1. TDAH

Il est possible de se référer à la section 2.1 pour la description du TDAH. Les données et l'épidémiologie y ont été présentées. La prochaine section, 2.3.1.1, décrit les facteurs de risques respectifs au TDAH.

2.4.1.1. Facteurs de risque prénataux et périnataux

Le TDAH est un trouble aux étiologies multiples. Des combinaisons de facteurs génétiques, neurologiques et environnementaux contribuent à la pathogenèse et à son phénotype hétérogène. Des chercheurs du National Institute of Mental Health (NIMH) et de tout le pays étudient les causes du TDAH. Il y a plusieurs facteurs de risques prénataux et périnataux qui seraient impliqués dans la survenue du TDAH (238). Les recherches actuelles suggèrent que le TDAH peut être causé par des interactions entre des gènes (c.-à-d. génétique) et des facteurs environnementaux. Comme beaucoup d'autres maladies, un certain nombre de facteurs peuvent contribuer au développement du TDAH, tel que le tabagisme, la consommation d'alcool ou la consommation de drogues durant la grossesse, l'exposition à des toxines environnementales et le faible poids de naissance.

2.4.1.1.1. Acide folique

La consommation d'acide folique durant la grossesse peut prévenir certaines malformations congénitales majeures du cerveau de l'enfant (239). En effet, l'effet protecteur de la prise d'acide folique durant la grossesse est bien documenté. Par ailleurs, une carence en acide folique durant la grossesse peut entraîner une réduction du poids du cerveau et favoriser des problèmes comportementaux, selon des études animales chez la souris (240, 241). La prise d'acide folique constitue un supplément essentiel pour favoriser la croissance neurodéveloppementale (242). Une étude de cohorte prospective incluant 139 enfants a rapporté qu'une faible concentration d'acide folique en début de grossesse était associée à un risque accru de trouble d'attention, d'hyperactivité et de comportement (243). Bien que les résultats soient susceptibles d'être biaisés par des facteurs de confusion potentiels, tels que les antécédents familiaux et l'historique des troubles psychiatriques maternel, les données fournissent un soutien préliminaire à l'hypothèse selon laquelle une supplémentation en acide folique en début de grossesse pourrait favoriser le développement cérébral du fœtus et diminuer les risques liés à l'hyperactivité/l'inattention chez l'enfant. En contrepartie, une étude de Virk et coll. utilisant les données du registre national du Danemark n'a relaté aucune association statistiquement significative entre la supplémentation en acide folique durant la grossesse et le

risque de TDAH chez l'enfant (aHR 0,87; IC à 95% 0,54-1,41) (244). Ainsi, les auteurs ne montrent aucune association entre le risque de diagnostic de TDAH ou la prise de médicaments pour le TDAH et l'utilisation prénatale de l'acide folique par la mère.

2.4.1.1.2. Âge parental

Un nombre croissant d'études a démontré une association entre l'âge des parents et les troubles neurodéveloppementaux. Les évidences actuelles supportent le lien entre un jeune âge maternel et une augmentation du risque de TDAH chez l'enfant (238, 245, 246). De ce fait, une étude de cohorte menée en Suède par un groupe de chercheurs entre 1988 et 2003 a rapporté qu'un âge maternel <20 ans était associé à une augmentation statistiquement significative de 78% du risque de TDAH chez l'enfant (30). Cette étude de cohorte d'envergure qui inclut 1 495 543 enfants a également relaté une augmentation statistiquement significative du risque de 33% de TDAH chez les enfants de mères de moins de 20 ans dans une analyse de type « sibling ». Malgré l'atténuation du risque et de l'ajustement pour des facteurs de risque confondant tels que les facteurs génétiques et environnementaux, cette association reste statistiquement significative (aHR 1,33; IC à 95% 1,18-1,50). Une étude de type cas-témoins intra-cohorte en Finlande a rapporté des résultats similaires (247). L'étude de Chudal et coll. basée sur les données des registres nationaux du « Hospital Discharge Registry » et du « Medical Birth Registry » montre que les enfants nés de mères âgées entre 20 et 24 ans sont 40% plus à risque de développer un TDAH que les enfants nés de mères âgées entre 25 et 29 ans (aOR 1,41; IC à 95% 1,15-1,72) (247). Une association similaire a été observée pour les mères âgées <20 ans. Le développement du TDAH serait associé à un jeune âge paternel et maternel au moment de la naissance. En effet, Chang et coll. ont découvert que les pères de moins de 20 ans avaient un risque 1,5 fois plus élevé (OR 1,55; IC à 95 % 1,11-2,18) d'avoir des enfants atteints de TDAH par rapport aux pères âgés de plus de 30 ans (30). De même, les mères de moins de 20 ans présentaient un risque accru de 1,4 fois (OR 1,41; IC à 95 % 1,15-1,72). Lorsque les deux parents avaient moins de 20 ans, le risque d'avoir un enfant atteint de TDAH était presque doublé (OR 1,94).

2.4.1.1.3. Asthme

L'inflammation est de plus en plus reconnue comme une cause ou une conséquence de problèmes courants tels que l'obésité, le stress, la dépression et les états pathologiques, soit l'asthme (248, 249). Dans la littérature, nous supposons que l'activation immunitaire maternelle déclenchée par une inflammation chronique aiguë et systémique est l'un des mécanismes impliqués dans la pathogenèse des troubles neurodéveloppementaux (250, 251). Ainsi, les états inflammatoires prénataux sont de plus en plus associés à un risque élevé de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant. Ceux-ci peuvent être liés à des réponses immunitaires fœtales modifiées au cours du développement du système nerveux central (252, 253).

Bien qu'il existe des preuves précliniques substantielles pour soutenir cette hypothèse, les données humaines sont rares. En examinant l'exposition intra-utérine à l'asthme maternel ou aux exacerbations de l'asthme et le risque de TDAH chez l'enfant, Liu et coll. ont démontré une augmentation statistiquement significative du risque de TDAH chez les enfants (254). En effet, le risque de TDAH était plus grand chez les enfants nés de mères asthmatiques (aHR 1,41; IC à 95% 1,36-1,46) ou ayant un père asthmatique (aHR 1,13; IC à 95% 1,08-1,18). Velda et coll. ont effectué une revue systématique examinant les associations entre les états inflammatoires maternels et les troubles neurodéveloppementaux, tel que le TDAH (255). Dans leur étude, 32 méta-analyses et 26 études individuelles supplémentaires ont été rapportées. La combinaison des études de cohorte a démontré que les enfants nés de mères asthmatiques étaient plus à risque de TDAH (aOR 1,5; IC à 95% 1,4–1,6). Les états maternels associés au TDAH comprennent entre autres, l'asthme, le tabagisme et un statut socio-économique (SSE) faible. Somme toute, les états inflammatoires prénataux, tels que l'asthme maternel, sont de plus en plus associés à un risque accru de troubles neurocomportementaux chez les enfants.

2.4.1.1.4. Consommation d'alcool/drogue d'abus

Selon les données dans la littérature, la consommation d'alcool durant la grossesse serait associée à une augmentation du risque de TDAH chez l'enfant (256). Certaines études ont montré que les femmes enceintes qui consomment de l'alcool ou des drogues à des fins récréatives

courent un risque plus élevé de donner naissance à des enfants qui développent un TDAH. La pathologie exacte derrière cette association n'est pas bien connue. Toutefois, nous présumons que ce type d'abus durant la grossesse réduit l'activité neuronale et altère les neurotransmetteurs, souvent appelés messagers chimique(257-259). D'abord, une étude de Pagnin et coll. a mentionné que l'utilisation régulière de doses d'alcool faibles à modérer durant la grossesse était associée à une augmentation importante du risque de TDAH chez l'enfant (256). Une méta-analyse conduite par Gronimus et coll. a rapporté que les enfants ayant été exposés à l'alcool durant la grossesse étaient 2,33 fois plus à risque de développer un TDAH comparativement aux enfants non exposés à l'alcool. Cette méta-analyse comportant trois études d'importance soulève un risque statistiquement significatif (aOR 2,33; IC à 95% 1,18-4,61)(257). Dans cette étude, les auteurs ont relaté que les enfants exposés à une forte consommation d'alcool durant la grossesse étaient 2,28 fois plus à risque de développer un TDAH que ceux exposés à une consommation légère d'alcool (aOR 2,28; IC à 95% 1,03-5,02). Cette méta-analyse suggère que les enfants exposés à l'alcool durant la grossesse sont à risque de TDAH. Cependant, ces résultats sont rapportés sur la base de deux études exclusivement. De cette façon, certaines limites méthodologiques importantes doivent être considérées dans l'interprétation des résultats. D'une part, le faible nombre d'études incluses dans la méta-analyse ne permet pas d'atteindre une puissance statistique adéquate. D'autre part, les deux études incluses étaient impactées par des limites méthodologiques, notamment le biais de sélection et le biais de rappel. Entre autres, la consommation d'alcool était rapportée plusieurs mois après l'accouchement à l'aide de questionnaires autoadministrés. Enfin, la consommation d'alcool et de substance d'abus constitue un facteur de risque pour le TDAH. Seulement, des études supplémentaires sont nécessaires sur la relation dose-réponse, le moment de l'exposition, l'influence des facteurs génétiques impliqués dans l'abus d'alcool chez la mère et le rôle dans les symptômes du TDAH chez l'enfant.

2.4.1.1.5. Dépression, Anxiété, TDAH et troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques ont fréquemment été liés au développement du TDAH. Les données de plusieurs études épidémiologiques précisent une association entre les troubles psychiatriques maternels durant la grossesse et un risque de TDAH chez l'enfant (260-262).

Pour l'anxiété maternelle, une étude de grande envergure menée au Royaume-Uni « The Avon Longitudinal Study of Parents and Children » a étudié l'association entre l'anxiété maternelle et le développement du TDAH chez l'enfant (261). Les données de cette étude montrent que l'anxiété maternelle durant la grossesse double le risque de présenter un trouble d'attention ou de comportement chez l'enfant. Spécifiquement, l'anxiété maternelle est associée à une augmentation statistiquement significative du risque chez les garçons (aOR 2,14; IC à 95% 1,48-3,10) et les filles (aOR 1,88; IC à 95% 1,3-2,69) (261).

La dépression maternelle durant la grossesse a été associée à des problèmes de déficit d'attention chez l'enfant. Une étude inter-cohorte prospective à l'échelle populationnelle « Generation R and ALSPAC Study » a ressorti que la dépression maternelle prénatale est associée à une augmentation statistiquement significative de 23% et de 33% du risque d'avoir un enfant atteint de trouble d'attention et d'hyperactivité (aOR 1,23; IC à 95% 1,05-1,43) et (aOR 1,33; IC à 95% 1,19-1,48) respectivement (260). Toutefois, les effets intra-utérins de la dépression et de l'anxiété maternelle sur les problèmes de comportement, d'attention et d'hyperactivité chez l'enfant peuvent s'expliquer en partie par des facteurs de confusion résiduels. Une étude récente en Finlande a rapporté une association statistiquement significative entre la dépression maternelle durant la grossesse et l'augmentation de 77% du risque d'avoir un enfant atteint de TDAH (262).

Concernant d'autres troubles psychiatriques, une étude cas-témoins par Amiri et coll. a permis d'évaluer les facteurs de risque maternels liés à la grossesse et au développement du TDAH chez l'enfant. Au total, 164 enfants atteints de TDAH fréquentant des cliniques psychiatriques pour enfants et adolescents et 166 enfants sélectionnés aléatoirement dans les écoles primaires ont été inclus dans l'étude. Les auteurs ont soulevé que les mères des enfants TDAH comparées à

celles du groupe de contrôle avaient des fréquences plus élevées de trouble d'attention et d'hyperactivité durant la grossesse ($p < 0,01$) (263).

Les symptômes dépressifs et les troubles psychiatriques maternels rapportés durant la grossesse favoriseraient le développement du TDAH chez l'enfant.

2.4.1.1.6. Diabète chronique et gestationnel

Le diabète gestationnel se développe généralement au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres. Il est défini comme une intolérance au glucose étant identifiée durant la grossesse (264). Le développement du diabète gestationnel coïncide avec la période de développement cérébral fœtal (265, 266). Selon les données de la littérature, le diabète de grossesse serait associé à risque accru de TDAH chez l'enfant. D'ailleurs, une étude de cohorte a rapporté que les enfants de mères présentant un diabète gestationnel étaient plus à risque de développer un TDAH que les enfants de mères en l'absence de cette maladie (267). D'une manière précise, le diabète gestationnel était associé à un risque d'environ 2 fois plus élevé de TDAH à l'âge de 6 ans (aOR 2,20; CI à 95% 1,00–4,82). Les auteurs ont aussi mentionné que les enfants exposés à la fois au diabète gestationnel et à un faible SSE ont démontré un fonctionnement neurocomportemental sous optimal. Une étude en Norvège a corroboré ces résultats, à partir des données du registre médical des naissances, sans toutefois trouver une association statistiquement significative (268). Les auteurs ont indiqué une augmentation non statistiquement significative de 80% du risque de TDAH chez les enfants exposés à un diabète gestationnel (aRR 1,8; IC à 95% 0,8-3,7). Finalement, une méta-analyse incluant des études cas-témoins n'a pas trouvé d'association significative entre le diabète maternel et le risque de TDAH chez l'enfant (aOR 1,20; IC à 95% 0,96-1,49) (269). La combinaison des études de cohorte a démontré que les descendants de mères diabétiques étaient plus à risque de TDAH (aRR 1,40; IC à 95% 1,27-1,54). Cependant, un biais de publication a été identifié pour cette association. Lorsque l'exposition était spécifiée comme un diabète sucré durant la grossesse, les enfants nés de mère issue d'une population caucasienne atteints de cette maladie avaient 164% (IC à 95% 1,25-5,56) de risque de développer un TDAH. Le diabète, en particulier le diabète sucré durant la grossesse, est probablement un facteur de risque pour le développement du TDAH.

2.4.1.1.7. Hypertension chronique et gestationnelle

L'hypertension maternelle et la prééclampsie sont des complications gestationnelles fréquentes qui affectent 10% à 15% des grossesses (270). Plusieurs études dans la littérature ont mis en évidence le lien entre l'hypertension maternelle durant la grossesse et le risque de TDAH chez l'enfant (271-274). Toutefois, les résultats dans ce domaine sont contradictoires avec des études conduites en Suède et en Finlande ne rapportant aucune association indépendante entre l'hypertension maternelle et le TDAH (245, 275). De ce fait, Bohm et coll. ont montré une association statistiquement significative entre l'hypertension maternelle durant la grossesse et le risque de TDAH chez l'enfant (271). L'étude de cohorte était composée de 13 192 enfants qui ont été inclus dans la « Millennium Cohort Study ». L'hypertension artérielle, la prééclampsie, l'éclampsie et la toxémie ont été étudiées par les auteurs. Il y avait une association révélatrice entre l'hypertension maternelle et le TDAH (aOR 1,78; IC à 95% 1,03-3,07). Silva et coll. ont relaté que la prééclampsie était associée à un risque significativement accru de TDAH chez l'enfant (aOR 1,19; IC à 95% 1,07-1,32) (272). Cette association a également été identifiée après une stratification sur le sexe de l'enfant avec un rapport de cote chez les garçons et les filles de (aOR 1,15; IC à 95% 1,03-1,27) (aOR 1,28; IC à 95% 1,05-1,56), respectivement. L'étude cas-témoins nichée utilisant les dossiers médicaux de « Kaiser Permanente Southern California » de Getahun et coll. a également rapporté une association statistiquement significative (274). Les auteurs ont exposé une augmentation de 16% du risque d'avoir un enfant atteint de TDAH associé à des troubles d'hypertension durant la grossesse (aOR 1,16; IC à 95% 1,11-1,21). Mann et coll. ont conduit une étude de cohorte avec les données de Medicaid, un programme qui permet de fournir une assurance maladie aux personnes et aux familles à faible revenu, incluant les femmes enceintes et leurs enfants entre 1996 et 2008. Ils ont soulevé le point d'une association statistiquement significative entre la prééclampsie et le TDAH chez l'enfant (aOR 1,19; IC à 95% 1,07-1,32)(273). En contrepartie, une étude menée par Gustafsson et coll. en Suède n'a démontré aucun lien entre la prééclampsie et le risque de TDAH chez l'enfant (245). De même, Strang-Karlsson et coll. n'ont trouvé aucune différence entre les enfants exposés à la prééclampsie maternelle comparativement aux enfants non exposés (275). Dans cette étude, la prééclampsie maternelle était néanmoins associée à des classements plus élevés d'instabilité émotionnelle

($p=0,05$), mais pas au développement de symptômes liés au TDAH. L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'hypertension maternelle est associée à un risque accru de TDAH chez l'enfant.

2.4.1.1.8. Statut socio-économique (Éducation, statut marital)

Le statut socio-économique joue un rôle important dans l'état de santé d'un individu comme le soulignent les études épidémiologiques qui relient un SSE faible à des issues de santé défavorables (276). Les données de la littérature montrent un lien conséquent entre un SSE faible et le développement d'un TDAH chez l'enfant (277-279). Le SSE est généralement mesuré par le revenu parental, le niveau de scolarité, la profession et l'état matrimonial. Une revue systématique comportant 42 études a identifié 35 études rapportant une association significative entre un SSE faible et le TDAH (277). Les méta-analyses qui évaluent l'association entre le SSE et le risque de TDAH indiquent que les enfants de familles au SSE faible sont en moyenne 1,85-2,21 plus susceptibles de développer un TDAH que leurs pairs dans des familles au SSE élevé. Parallèlement, une étude de Schmitt et coll a démontré à l'aide de plusieurs indicateurs comme l'éducation, la profession et le revenu familial que les parents présentant un SSE faible sont associés à une augmentation statistiquement significative de 2 fois du risque de TDAH chez l'enfant (aOR 2,04; IC à 95% 1,56-2,68) (278). Aux États-Unis, une étude par Nomura et coll. a également rapporté la même association que les études antérieures (OR 2,41; IC à 95% 1,53-3,79) (267). Malgré une complexité substantielle et des facteurs de confusion inhérente au SSE, il existe des preuves d'une association entre le désavantage socio-économique et le risque de TDAH. Cela est probablement dû à des facteurs liés à un SSE faible comme la santé mentale des parents et le tabagisme maternel durant la grossesse.

2.4.1.1.9. Tabagisme prénatal

L'exposition prénatale à des substances tératogènes, telles que la nicotine ou l'alcool, augmente le risque de développer un TDAH. Pourtant, contrairement à d'autres facteurs de risque, le lien entre le tabagisme et la consommation d'alcool peut s'expliquer par des facteurs de confusion non mesurés. En effet, les limites méthodologiques inhérentes à ces études sont importantes et doivent être considérées dans l'interprétation des résultats. À ce jour, des études

examinant l'effet de l'exposition prénatale à ces substances précisent un risque de TDAH chez ces enfants (280-282). Les mécanismes biologiques sous-jacents à l'association diffèrent entre eux (283, 284), mais il est dit que l'exposition prénatale perturbe le développement précoce du cerveau et que ses effets se poursuivent au cours du développement (285). De ce fait, deux méta-analyses récentes ont été identifiées (286, 287). Ces méta-analyses ont été réalisées pour résumer les effets de l'exposition au tabagisme maternel durant la grossesse sur le risque de TDAH chez les enfants. La première méta-analyse par He et coll. a rapporté une augmentation statistiquement significative de 58% du risque de TDAH chez les enfants ayant été exposé au tabac durant la grossesse (286). L'estimation du risque basée sur 12 études de cohorte incluant 17 304 femmes enceintes suggérait que le tabagisme maternel durant la grossesse était associé à un risque élevé de TDAH (aRR 1,58; IC à 95% 1,33-1,88). Les résultats de cette étude indiquent que le tabagisme maternel durant la grossesse est lié à un risque accru de TDAH chez les enfants. La deuxième méta-analyse par Huang et coll. a montré une augmentation statistiquement significative de 60% du risque de TDAH chez les enfants ayant été exposé au tabac durant la grossesse (287). Dans cette étude, 15 études de cohorte et 5 études cas-témoins avec 50 044 cas et 2 998 059 participants ont été incluses. Le tabagisme durant la grossesse augmentait le risque de TDAH chez la progéniture (aOR 1,60; IC à 95% 1,45-1,76). Le risque de TDAH était plus élevé chez les enfants dont les mères étaient de grandes fumeuses (OR: 1,75; IC à 95% 1,51-2,02) que chez les mères fumeuses plus légères (aOR 1,54; IC à 95% 1,40-1,70). Malgré des résultats statistiquement significatifs, ces associations doivent être interprétées avec prudence étant donné le biais de confusion résiduel des facteurs familiaux et génétiques.

2.4.1.1.10. Autres facteurs potentiels non liés à la mère

Outre les facteurs de risque mentionnés ci-haut, les facteurs génétiques constituent l'un des principaux risques dans l'étiologie du TDAH. En effet, le TDAH est un trouble familial, c'est-à-dire qu'il est probable qu'un des parents ou frères et sœurs soit également atteint du trouble. Il n'est pas rare que les parents présument que le TDAH est héréditaire et qu'un membre de la famille proche présente cette même condition lorsqu'un médecin diagnostique un TDAH à l'enfant. De nombreuses études de différents pays ont systématiquement donné des estimations

d'héritabilité très élevées d'environ 76%, une ampleur similaire à celle rapportée pour la schizophrénie et l'autisme (81). L'architecture génétique du TDAH est similaire à d'autres troubles neuropsychiatriques tels que la schizophrénie. Plusieurs classes différentes de variantes génomiques ont été identifiées comme étant associées au risque de TDAH (288). Effectivement, un certain nombre d'études ont étudié des gènes candidats qui conduisent au développement du TDAH et ont confirmé l'existence de composants génétiques en identifiant plusieurs gènes (par exemple, des gènes appartenant au système de neurotransmission dopaminergique [*D4-dopamine receptor gene*]) (289).

De plus, si un individu a des antécédents familiaux de TDAH, ce dernier a un plus grand risque de développer un trouble du déficit de l'attention (290). Des études ont rapporté que le taux de récurrence de TDAH au sein d'une famille présentant des frères et sœurs atteints du trouble était plus élevé. Récemment, une revue systématique incluant 39 études a remarqué que le risque de TDAH pour les frères et sœurs étant atteints est 30% plus élevé que les individus n'ayant pas d'antécédents familiaux (291).

Les facteurs environnementaux sont d'autant plus connus pour être importants dans le développement du TDAH. Comme rapporté dans la littérature, les toxines environnementales, particulièrement l'exposition *in utero* ou pendant l'enfance au plomb, aux pesticides organophosphorés et aux polychlorobiphényles sont des facteurs de risque de TDAH (81). Des risques environnementaux potentiellement majeurs pour le TDAH et des conséquences peuvent résulter de propensions génétiques (corrélation gène-environnement) (292). L'effet des facteurs environnementaux sur le phénotype clinique peut également dépendre de la responsabilité génétique.

En ce qui concerne les facteurs de risque de complications durant la grossesse prénatale et périnatale, il existe un lien entre le faible poids à la naissance et des trajectoires d'hyperactivité-impulsivité et/ou d'inattention élevées chez ces enfants. La littérature permet de lier les problèmes d'attention et le faible poids à la naissance, mais les études font fréquemment face à des échantillons restreints (293). Il a été démontré que le faible poids à la naissance provoque une réduction disproportionnée de la substance grise du cerveau et des anomalies associées à

des problèmes d'attention en plus de troubles cognitifs (294, 295). Quelques études épidémiologiques ont corroboré cette association entre le risque de TDAH et le faible poids à la naissance. La majorité des études ont rapporté une association entre le faible poids et la naissance ainsi que l'augmentation du risque de TDAH (45, 296, 297). L'étude par Mick et coll. a démontré que les enfants nés avec un faible poids à la naissance étaient 14% plus à risque de développer un TDAH comparativement aux enfants nés avec un poids normal à la naissance, soit entre 2 500 et 4 300 g (297). Cette augmentation du risque statistiquement significative a été rapportée à la suite de l'ajustement pour des variables de confusion potentielles telles que le TDAH parental, le SSE et les troubles psychiatriques parentaux. Une étude cas-témoins nichée utilisant les données des registres psychiatriques et médicales du Danemark a relaté une augmentation statistiquement significative de 50% du risque de TDAH associé à un faible poids à la naissance comparativement aux enfants nés avec un poids normal, soit >2 500 g (aOR 1,50; IC à 95% 1,2-1,8) (298). L'étude rapporte qu'autant les enfants nés prématurément que les enfants nés à terme avec un faible poids à la naissance (1 500 à 2500 g) ont un risque accru de TDAH. Une méta-analyse incluant 85 études a confirmé une association entre le faible poids à la naissance et le risque de TDAH chez l'enfant (299). Effectivement, un faible poids à la naissance était associé à une augmentation statistiquement significative des symptômes de TDAH chez l'enfant ($r=-0,15$, $p<0,01$). De multiples facteurs biologiques et psychosociaux pourraient expliquer cette relation. Malgré cela, les complications de la grossesse et de l'accouchement peuvent altérer le neurodéveloppement.

Les résultats cognitifs et comportementaux des enfants d'âge scolaire nés prématurément ont été largement discutés. Les très grands prématurés, les nouveau-nés atteints d'extrême prématurité et ceux ayant un très faible poids à la naissance semblent avoir un risque plus élevé de TDAH (300). Une méta-analyse montre que la naissance prématurée est associée à des classements cognitifs plus faibles, à un risque plus élevé de TDAH et à d'autres comportements apparaissant à l'âge scolaire par rapport aux enfants nés à terme (301). Cette méta-analyse suggère également que les enfants nés prématurément ont un risque 2,64 fois plus élevé de développer un TDAH et de manifester des comportements d'extériorisation ou d'intériorisation à l'âge scolaire (RR 2,64; IC à 95% 1,85-3,78). Plusieurs études font état d'une forte prévalence de

TDAH chez les enfants nés prématurément (302, 303). Dans une récente méta-analyse incluant 12 études, les auteurs ont rapporté également un lien entre la prématurité et le risque de TDAH. Les auteurs signalent que le degré de prématurité est associé à un risque plus élevé de TDAH. Les naissances prématurées à moins de 2 semaines de gestation (<1 500 g) courent un risque 2 fois plus grand (OR 2,25; IC à 95% 1,56-3,26), tandis que les naissances prématurées extrêmes <28 semaines (1 000 g) courent un risque 4 fois plus élevé (OR 4,05; IC à 95% 2,38-6,87) (304).

Les enfants nés prématurément montrent en effet, une incidence importante de TDAH. Ce risque est également proportionnel aux classements cognitifs moyens à l'âge scolaire. Outre le TDAH, les enfants nés prématurément montrent pareillement une incidence accrue d'autres comportements problématiques.

Enfin, les données dans la littérature nous permettent également d'attribuer le sexe de l'enfant à l'hétérogénéité étiologique du TDAH. Quelques études ont affiché une différence au niveau de la prévalence du TDAH entre les garçons et les filles, mais il existe une certaine incohérence à ce niveau dans la littérature. En plus des différences d'âge, il existe une disparité entre les sexes en ce qui concerne la prévalence du TDAH. Les garçons sont généralement plus susceptibles de recevoir un diagnostic de TDAH que les filles, avec un ratio garçon/fille d'environ 4:1 dans les échantillons recrutés en milieu communautaire (305). L'étude européenne « Europe-ADORE » portant sur des enfants admis en milieu clinique (n=1478; âge moyen: filles 8,8 ans et garçons 9 ans) n'a trouvé aucune preuve suggérant que la symptomatologie de base du TDAH différait d'un sexe à l'autre (306). Les données chez les adultes atteints de TDAH indiquent que les deux sexes ont des caractéristiques phénotypiques similaires après l'adolescence (114). La prévalence et les caractéristiques du TDAH fournissent des résultats incohérents selon le type d'échantillon utilisé (307, 308). Cependant, une étude antérieure par Gaub et coll. avait suggéré que le milieu clinique peut masquer les différences entre les sexes, car les filles dans de tels milieux sont sous-représentées et impactées en raison du biais d'admission (308). Une revue systématique a recommandé de se concentrer davantage sur les filles dans la recherche sur le TDAH, en plus de proposer une attention particulière aux sous-types de TDAH dans l'étude des différences entre les sexes (309). En Australie, selon un échantillon basé sur la population, Graetz et coll. ont constaté que le rapport de prévalence garçon-fille ne différait pas selon les sous-types de TDAH,

mais qu'il y avait des différences entre les sexes au niveau des problèmes concomitants et de l'apparition des symptômes de la condition (310). En revanche, une étude de Biederman et coll. sur des sujets non référés atteints de TDAH, c'est-à-dire des frères et sœurs de la même famille, n'a révélé aucune différence entre les sexes en matière de trouble d'attention et de sous-types de TDAH (311). La différence entre les sexes existe et peut être due à des facteurs génétiques et cognitifs qui diffèrent. À ce stade, il n'est pas clair si les caractéristiques comportementales et étiologiques du TDAH sont les mêmes chez les deux sexes.

Le tableau 4 ci-dessous présente un résumé des mesures de risque de chacune des sections et références discutées au préalable pour les différents facteurs de risque associé au TDAH.

Tableau 4. Facteurs de risque associés au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Facteurs de risque	Mesures statistiques (RR, OR, HR) IC à 95%	Données incluses dans la CGQ (Oui, Non)
Acide folique	aHR 0,87; IC à 95% 0,54-1,41	Oui
Âge parental	Maternel :	Oui (Mère)
	aRR 1,33; IC à 95% 1,18-1,50	Non (Père)
	aOR 1,22; IC à 95% 1,11-1,34	
	Paternel :	
	aOR 1,55 IC à 95% 1,11-2,18	
Asthme	Maternel :	Oui
	aHR 1,41; IC à 95% 1,36-1,46	
	Paternel :	
	aHR 1,13, IC à 95% 1,08-1,18	
Abus d'alcool/drogue illicite	aOR 2,37; IC à 95% 1,34-4,22	Oui – Information partielle
	aOR 1,12; IC à 95% 0,68-1,84	
Dépression, anxiété et troubles psychiatriques	aOR 1,23; IC à 95% 1,05-1,43	Oui
	aOR 1,33; IC à 95% 1,19-1,48	
	Garçons :	
	aOR 2,14; IC à 95% 1,48-3,10	
	Filles :	

	aOR 1,88; IC à 95% 1,3-2,69	
Diabète chronique et gestationnel	aOR 2,20; IC à 95% 1,00–4,82 aRR 1,40; IC à 95% 1,27-1,54 aOR 1,20; IC à 95% 0,96-1,49 aRR 1,8; IC à 95% 0,8-3,7	Oui
Faible poids à la naissance	aOR 1,50; IC à 95% 1,2-1,8	Oui
Hypertension chronique et gestationnelle	aOR 1,16; IC à 95% 1,11-1,21 aOR 1,19; IC à 95% 1,07-1,32 Garçons : 1,15; IC à 95% 1,03-1,27) Filles : (aOR 1,28; IC à 95% 1,05-1,56	Oui
Prématurité	Gestation <32 semaines : aRR 2,64; IC à 95%, 1,85-3,78 aOR 2,25; IC à 95% 1,56-3,26	Oui
Sexe de l'enfant	aOR 3,05; IC à 95% 2,34-3,98 aOR 4,42; IC à 95% 3,56-5,49	Oui
Statut socio-économique (Éducation, statut marital)	SSE faible : aOR 2,04; IC à 95% 1,56-2,68 aOR 2,41; IC à 95% 1,53-3,79	Non – Information partielle
Tabagisme	aOR 1,60; IC à 95% 1,45-1,76 aOR 1,75; IC à 95%: 1,51-2,02 aOR 1,54; IC à 95% 1,40-1,70	Oui – Information partielle

Note – L'ensemble des références respectives à chacune des mesures de risques est rapporté dans la section correspondante.

L'ensemble des facteurs de risque de TDAH décrit ci-dessus ont été utilisés comme facteurs de confusion dans le premier et le deuxième volet de cette thèse à l'exception des facteurs de risque qui ne sont pas disponibles dans la CGQ.

2.4.2. Malformations congénitales majeures

Dans cette thèse, nous nous sommes principalement intéressés aux malformations congénitales majeures (MCM). Ces dernières sont une cause importante de morbidité et de

mortalité infantile dans le monde. Les malformations congénitales peuvent aussi contribuer à une invalidité de longue durée, ce qui peut avoir des effets importants sur les individus, les familles, les systèmes de soins de santé et la société. Elles sont également appelées troubles congénitaux ou malformations congénitales. Dans ce chapitre, nous utiliserons les termes malformations congénitales pour décrire tous types d'anomalies physiques.

2.4.2.1. Définition

Les malformations congénitales peuvent être définies comme des anomalies fonctionnelles, structurelles ou métaboliques (312). Les malformations structurelles ou fonctionnelles (par exemple, des troubles métaboliques) qui surviennent au cours de la vie intra-utérine peuvent être identifiées à divers moments. À vrai dire, nous pouvons détecter ces malformations avant la naissance, à la naissance, ou parfois seulement plus tard dans la petite enfance, telle que des troubles auditifs (313). Autrement dit, le terme congénital fait référence à l'existence avant ou à la naissance. Les malformations congénitales sont d'origine intrinsèque, c'est-à-dire génétique ou chromosomique ou extrinsèque, c'est-à-dire environnementale et même d'origine multifactorielle. Environ 50% de toutes les malformations congénitales ne peuvent pas être liées à une cause spécifique (314). Il existe néanmoins certains facteurs de risque connus, notamment la génétique et les contaminants environnementaux. Bien que les malformations congénitales puissent être le résultat d'un ou plusieurs facteurs génétiques, infectieux, nutritionnels ou environnementaux, il est souvent difficile d'en identifier les causes exactes (315).

Pour chaque grossesse, une femme commence avec 3 à 5% de chances d'avoir un enfant avec une malformation congénitale. C'est ce qu'on appelle le risque de base. Durant la grossesse, il y a des périodes critiques de développement et des types de malformations congénitales pouvant résulter d'expositions à différents stades de la grossesse (316). Durant la grossesse, chaque partie du corps du bébé se forme à un moment précis. Pendant ces périodes, le corps peut être très sensible aux dommages causés par les médicaments, l'alcool ou d'autres expositions nocives. Cette période se nomme la « période critique de développement » (Annexe 3).

On distingue deux types de malformations selon leur gravité. Premièrement, les malformations congénitales majeures qui sont définies comme des anomalies qui portent atteinte à la santé ou qui peuvent être létales pour le nouveau-né. Deuxièmement, les malformations congénitales mineures qui sont définies comme des anomalies qui n'ont aucune conséquence sur le pronostic vital du nouveau-né. Ces malformations sont en majorité du temps prises en charge et ne laissent aucune séquelle.

2.4.2.2. Épidémiologie

On estime que 7,9 millions de nouveau-nés dans le monde naissent chaque année avec une malformation congénitale (317). Les malformations restent un problème de santé publique important, car elles sont l'une des principales causes de mortalité infantile et d'invalidité. En plus, ces dernières ont un impact considérable sur les coûts des soins de santé (318). Pas moins de 295 000 nouveau-nés meurent chaque année dans le mois suivant la naissance en raison de malformations congénitales selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Elles surviennent dans environ 2 à 5% des naissances vivantes et sont plus fréquentes chez les fausses couches spontanées et les mort-nées (314, 319-321). Les malformations congénitales majeures les plus courantes sont les malformations cardiaques, les malformations du tube neural et le syndrome de Down (321).

Il existe des variations dans les taux signalés d'un pays à l'autre. Cette différence peut être attribuable à des définitions variables résultant de l'hétérogénéité entre les différentes classes en ce qui concerne les périodes critiques pour l'embryogenèse et l'organogenèse (315). La variation de la prévalence des malformations congénitales dans le monde peut également s'expliquer par d'autres facteurs, tels que le type de population étudiée et la définition des malformations au niveau des centres de détection et de surveillance des malformations congénitales. Dans l'ensemble, environ 2 à 5% des naissances sont affectées par une malformation congénitale (318, 322, 323). La prévalence des malformations congénitales majeures semble globalement rester stable, mais des variations peuvent être observées pour certaines conditions. Par exemple, l'augmentation de la prévalence de gastroschisis (324, 325) et de la trisomie, une anomalie chromosomique (326) ainsi que et la diminution de la prévalence des malformations du tube

neural (327). En Europe, la prévalence totale des malformations congénitales majeures était de 2,3% pour la période de 2003 à 2007 (328). De ce nombre, 80% étaient des naissances vivantes, alors que 2,5% des naissances vivantes présentant une malformation sont décédées au cours du premier mois de vie. Aux États-Unis, les malformations congénitales sont la principale cause de mortalité infantile et ont été associées en 2013 à 4778 décès, soit un décès sur cinq au cours de la première année de vie (329). Au Canada, le Canadian Perinatal Surveillance System (CPSS) de l'Agence de la santé publique a rapporté que la prévalence des nouveau-nés atteints d'une malformation variait entre 3 et 5% (330). Lorsque nous considérons les mortinaissances, cette prévalence se situe entre 8 et 10% au Canada. Les prévalences et les principaux facteurs démographiques mentionnés par le CPSS sont fondés sur un ensemble de données excluant celles de la province du Québec entre 1998 à 2009. Une étude conduite au Québec a révélé une prévalence des malformations congénitales majeures de 3,6% chez les naissances vivantes entre 1998-2008 (312).

Les malformations congénitales peuvent affecter de nombreux systèmes et organes du corps humain. La *Classification internationale des maladies* (CIM-10) les divise en 11 catégories : les malformations du système nerveux central (anencéphalie et spina-bifida); des yeux, des oreilles, du visage et du cou; du système circulatoire (cœur, valves du cœur et des vaisseaux sanguins); du système respiratoire; fentes labiales et/ou palatines; du système digestif; des organes génitaux (hypospadias, cryptorchidie); du système urinaire; du système musculo-squelettique et autres anomalies chromosomiques (syndrome de Down).

2.4.2.3. Facteurs de risque prénataux et périnataux

Il y a plusieurs facteurs de risque prénataux et périnataux qui seraient impliqués dans la survenue des malformations congénitales. À cet effet, il est connu que les malformations congénitales puissent survenir avant la conception ou au moment de la conception. Lorsque les malformations congénitales apparaissent avant la conception, celles-ci sont majoritairement d'origine génétique, tandis que celles au moment de la conception sont dues à des mutations génétiques spontanées ou à des anomalies chromosomiques. Toutefois, les malformations congénitales sont celles les plus fréquentes. Ces malformations surviennent entre la troisième et

la seizième semaine de grossesse. Elles sont entre autres causées par une exposition à des agents tératogènes (313, 331). Dans une section précédente de cette présente thèse, nous avons décrit les agents tératogènes susceptibles de causer ou d'augmenter le risque de malformations congénitales.

2.4.2.3.1. Acide folique

L'étiologie est d'une importance cruciale pour concentrer les efforts de recherche sur la réduction du risque ou la prévention de l'occurrence de malformations congénitales (comme la supplémentation en acide folique avant la conception et les malformations du tube neural) (332). Il a été largement démontré dans la littérature que la supplémentation en acide folique peut prévenir l'apparition de malformations du système nerveux central (333). Dans les pays qui ont mis en œuvre une supplémentation en acide folique, la survenue de malformations congénitales du tube neural a diminué. L'acide folique durant la grossesse a longtemps été associé à des résultats de recherche contradictoires. Cependant, une méta-analyse comprenant plus de 20 études a rapporté que les femmes ayant reçu une supplémentation en acide folique durant la grossesse présentaient une réduction statistiquement significative du risque de malformations cardiaques de 40% (334).

2.4.2.3.2. Âge maternel

L'âge maternel est un facteur important dans la survenue de malformations congénitales. En effet, les femmes âgées de plus de 35 ans ont un risque plus élevé d'issues indésirables de grossesse (335, 336). L'âge maternel avancé confère un risque d'aneuploïdie ainsi que des anomalies non chromosomiques (337). Une cohésion chromosomique affaiblie dans les ovocytes vieillissants entraîne des erreurs de ségrégation chromosomique, servant de mécanisme présumé de l'aneuploïdie. À 40 ans, une anomalie chromosomique est décelée toutes les 50 naissances. L'augmentation de l'âge maternel est également associée à une augmentation des malformations non chromosomiques. Une étude prospective de l'âge maternel et des anomalies non chromosomiques par Hollier et coll. a révélé que, par rapport à un groupe de référence de femmes de 20 à 24 ans, les malformations structurelles augmentaient de manière significative et

progressive après 25 ans (336). Le taux de malformations chez les 20 à 24 ans était de 3,5% contre 4,4% chez les femmes de 35 à 39 ans et 5,0% chez les femmes de plus de 40 ans. Le rapport de cote des malformations cardiaques chez les femmes de plus de 40 ans était de 3,95 (IC à 95% 1,70–9,17) par rapport aux femmes de 20 à 24 ans. Le risque de pied bot; une malformation présente à la naissance qui touche le pied (unilatérale ou bilatérale) et le mollet augmentait avec l'âge avancé de la mère. Dans le cadre du « National Birth Defects Prevention Study » (NBDPS), Gill et coll., ont examiné les taux de malformations congénitales dans 10 États américains sur une période de 10 ans. Ces derniers ont constaté que l'âge de plus de 35 ans était associé à des malformations cardiaques, à l'atrésie de l'œsophage, à l'hypospadias et à la craniosynostose (338). Les malformations congénitales sont associées à de multiples facteurs de risque modifiables et non modifiables dont l'âge maternel.

2.4.2.3.3. Asthme

L'asthme aigu durant la grossesse est potentiellement dangereux pour le fœtus. Cependant, le lien entre l'asthme et le risque de malformations congénitales est non concluant. De ce fait, les données provenant des études qui évaluent l'asthme et le risque de malformations congénitales ne sont pas probantes. Plusieurs limites méthodologiques telles que la petite taille d'échantillon, la définition de l'exposition, le biais de sélection et la définition d'un groupe de contrôle adéquat affectent la validité interne de ces études (339-341).

Quelques études ont relaté une prévalence accrue de malformations congénitales chez les femmes souffrant d'exacerbations d'asthme modéré à sévère au cours du premier trimestre de la grossesse (342-344). Une étude de cohorte rétrospective incluant 36 587 femmes asthmatiques, sélectionnées à partir des données administratives du Québec « The Quebec Asthma and Pregnancy Database » (QADP), a démontré une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures (OR ajusté 1.64; 95% CI 1,02-2,64). Cette augmentation du risque a été rapportée chez les femmes ayant un asthme avec des exacerbations sévères au premier trimestre de la grossesse comparativement à celles qui n'avaient pas d'exacerbations (345). Seules les exacerbations sévères de l'asthme augmentaient considérablement le risque de malformations congénitales dans cette étude. Au premier

trimestre de la grossesse, les exacerbations légères à modérée chez les femmes n'étaient pas associées à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures.

2.4.2.3.4. Caféine

La caféine représente un risque potentiel d'issues indésirables de grossesse. En fait, il est possible de retrouver de la caféine dans une majorité de boissons et d'aliments consommés au quotidien (346). Elle s'avère donc une substance importante à considérer durant la grossesse. Des études animales ont montré que la caféine consommée à des doses supérieures à 100mg/kg pourrait augmenter le risque de certaines malformations congénitales spécifiques. Nous dénotons quelques types spécifiques tels que les malformations de la fente palatine et les malformations du système nerveux central (347). Une étude du « National Birth Defects Prevention Study » aux États-Unis a rapporté une augmentation statistiquement significative de 50% du risque de malformations congénitales chez des femmes qui ont présenté une consommation de caféine entre 10 et <100mg par jour. Cette étude a montré que les femmes qui consomment un taux élevé de caféine étaient plus à risque de donner naissance à un enfant atteint d'une malformation congénitale comparativement à celles qui en ont consommé <10mg par jour (348).

2.4.2.3.5. Consommation d'alcool/drogue d'abus

L'exposition prénatale à l'alcool continue d'être l'une des principales causes de malformations congénitales. Nous estimons que 5% à 10% des grossesses dans le monde sont actuellement à risque de malformations congénitales liées à l'alcool (349). Les effets de l'alcool comprennent des malformations congénitales et un retard de développement sévère. Une forte consommation d'alcool pendant la période de gestation est associée à des malformations faciales, y compris un risque accru de philtrum lisse, de microcéphalie et d'une carence du poids à la naissance (350). Dans l'ensemble, il y a une augmentation de plus de 4 fois des malformations congénitales associées à l'exposition prénatale à l'alcool au cours du premier trimestre (351). Une étude de cohorte populationnelle menée à partir des bases de données administratives en

Australie a souligné que les femmes ayant consommé de l'alcool au premier trimestre étaient 4.6 fois plus à risque de donner naissance à un enfant avec une malformation congénitale comparativement à celles n'ayant pas consommé d'alcool au même moment. Toutefois, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution, car les données sur la consommation d'alcool ont été collectées par l'intermédiaire de questionnaires auto-rapportés trois mois après la naissance de l'enfant. La consommation d'alcool lors de la période de gestation présente des risques importants pour le fœtus à court et/ou long terme.

L'abus de substances durant la grossesse est un problème multiforme qui a été lié à une variété de malformations congénitales et d'issues indésirables de grossesse (352). Malgré les données disponibles dans la littérature, l'exposition prénatale à des substances illicites est toujours importante. Les troubles liés à l'usage de substances illicites telles que les opioïdes ont été liés à une faible croissance fœtale, à une prématurité et à des malformations congénitales spécifiques (353). D'ailleurs, au cours du premier trimestre, l'exposition à des substances d'abus a été liée au développement de fente palatine buccale (354). Une revue systématique a évalué l'association entre l'utilisation d'opioïdes et les malformations congénitales (355). Il y a 17 de ces études (10 sur 12 cas-témoins et 7 sur 18 études de cohorte) ont documenté des associations positives statistiquement significatives. Parmi les études cas-témoins, les associations avec les fentes palatines buccales et les malformations septales ventriculaires/auriculaires étaient les malformations spécifiques les plus fréquemment rapportées. En ce qui concerne les études de cohorte, le pied bot était la malformation spécifique la plus souvent signalée (355).

2.4.2.3.6. Dépression

Dans la littérature, les études évaluant l'association entre la dépression et le risque de malformations congénitales ont montré des résultats contradictoires. Certaines études remarquent une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales, tandis que d'autres n'ont observé aucune association (356-358). À noter que quelques études n'ayant pas observé d'association ont tout de même souligné une augmentation non statistiquement significative du risque. Les études existantes ont souligné différentes associations, souvent dans le contexte de comparaisons multiples. Pourtant, au moins deux

études ont rapporté un risque de 2 à 3 fois plus élevé de malformations de la voie de sortie ventriculaire droite associées à l'utilisation de paroxétine (359, 360) et de malformations septales ventriculaires associées à l'utilisation de sertraline (359, 361). Une méta-analyse a estimé une augmentation de 50% de la prévalence des malformations cardiaques dans l'ensemble avec l'utilisation de paroxétine au premier trimestre (362). Une revue systématique des études publiées entre 1966 et novembre 2015 a été réalisée à l'aide d'Embase et de MEDLINE. Celle-ci a rapporté une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales de 23% chez les femmes atteintes de dépression traitées avec la paroxétine (357).

De plus, les antidépresseurs ayant des effets sur la recapture de la sérotonine au cours de l'embryogenèse seraient associés à une augmentation du risque de certaines malformations spécifiques. De ce fait, une étude populationnelle conduite à partir de la cohorte des grossesses du Québec et de 18 487 femmes enceintes atteintes de dépression a montré une augmentation statistiquement significative de 36% du risque de malformations congénitales chez des femmes ayant été exposées au citalopram au premier trimestre de la grossesse (358). Le risque de malformations cardiaques était plus élevé spécifiquement chez les femmes ayant été traitées avec la paroxétine durant la grossesse avec une augmentation statistiquement significative du risque de 45% comparativement aux femmes non traitées (358). Les nouveau-nés présentent un grand risque de malformations cardiaques, musculo-squelettiques, craniofaciales, digestives et respiratoires dues à une exposition à des inhibiteurs de la sérotonine, c.-à-d. ISRS, IRSN et certains ATC durant la grossesse.

2.4.2.3.7. Désordres thyroïdiens

L'hyperthyroïdie est parmi les désordres endocriniens les plus fréquents durant la grossesse (363). L'hyperthyroïdie chez la femme enceinte doit être traitée de manière adéquate pour prévenir les complications maternelles et fœtales. En fait, des effets tératogènes suite à l'utilisation de ces médicaments antithyroïdiens ont été décrits (364). Les femmes souffrant d'hyperthyroïdie ou de toute autre maladie thyroïdienne doivent recevoir une compensation métabolique au moment de la conception. Lorsque l'hyperthyroïdie n'est pas prise en charge avec un traitement pharmacologique, elle peut avoir des conséquences néfastes pour la mère et le

foetus, notamment une insuffisance cardiaque, une naissance prématurée et un faible poids à la naissance. En revanche, le traitement de l'hyperthyroïdie peut entraîner de graves conséquences pour le fœtus. Une étude de cohorte au Danemark comportant 817 093 enfants nés vivants a rapporté une augmentation statistiquement significative de 66% du risque de malformations congénitales chez les femmes traitées avec le carbimazole comparativement à celles qui ne sont pas atteintes d'hyperthyroïdie. Cette étude populationnelle menée à partir des bases de données administratives du Danemark a également souligné une augmentation statistiquement significative de 41% du risque de malformations congénitales chez les femmes traitées avec le propylthiouracile, un médicament spécifique dans le traitement de l'hyperthyroïdie (365). Le carbimazole et le propylthiouracile ont été associés à des malformations congénitales, mais le spectre des malformations diffère. D'autres études sont nécessaires pour corroborer les résultats et les types de malformations spécifiques.

2.4.2.3.8. Diabète chronique et gestationnel

Le diabète maternel serait associé à un risque accru de malformations cardiaques congénitales chez le nouveau-né. Effectivement, les données actuelles suggèrent une association entre le diabète non contrôlé et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales multiples, y compris des malformations cardiaques, intestinales et du tube neural (366-368). Une étude de cohorte populationnelle utilisant la base de données administrative nationale du Danemark, incluant 2 025 767 enfants, a démontré que les femmes atteintes de diabète non contrôlé sont 4 fois plus susceptibles d'avoir un enfant avec une malformation congénitale cardiaque que les enfants nés de mère non diabétique (366). Aussi, les auteurs ont rapporté une augmentation statistiquement significative de 2,79 fois du risque de malformation du septum interauriculaire et d'une augmentation de 4,43 fois du risque de malformation du septum interventriculaire. La mortalité périnatale et la prévalence des malformations congénitales sont élevées chez les nouveau-nés de femmes atteintes de diabète de type I ou II. Toutefois, les taux ne diffèrent pas entre les deux types de diabète.

2.4.2.3.9. Endométriose

L'endométriose est une maladie gynécologique courante (369). Les données de la littérature permettent difficilement de conclure sur l'association entre l'endométriose et le risque de malformations congénitales chez le nouveau-né. L'endométriose est une affection chronique pouvant être diagnostiquée par l'intermédiaire d'une cœlioscopie. Les différentes études sur cette association ne sont pas concluantes en raison des critères diagnostiques de cette condition, ce qui représente une lacune importante (370-372). Néanmoins, une étude conduite à partir du registre de surveillance des malformations congénitales en Hongrie a relaté une augmentation du risque de malformations spécifiques en lien avec l'endométriose. Cette étude cas-témoins a montré que les femmes ayant un diagnostic d'endométriose étaient 2,42 fois plus à risque de donner naissance à un enfant atteint de cryptorchidie, une malformation de l'appareil génital, comparativement aux femmes sans ce diagnostic (aOR 2,42; IC à 95% 1,71-3,42). Les auteurs ont utilisé l'information des dossiers patients pour identifier les diagnostics d'endométriose. Cependant, malgré l'accès aux dossiers patients, les auteurs n'ont pas rapporté la procédure diagnostic de l'endométriose chez les femmes incluses dans l'étude (373). Avant la grossesse, l'endométriose peut jouer un rôle dans l'origine des malformations de l'appareil génitale.

2.4.2.3.10. Ethnicité

Les différences raciales jouent un rôle important dans le risque de malformations congénitales. Elles peuvent être liées aux susceptibilités génétiques, aux différences culturelles ou sociales pouvant modifier les expositions, ou aux nombreuses combinaisons potentielles entre les susceptibilités et les expositions (374, 375). Toujours est-il que les résultats observés dans les différentes études sur le sujet pourraient s'expliquer par d'autres facteurs de risque de malformations congénitales tels que l'âge maternel, le statut socio-économique, la prise d'acide folique et autres. À partir des données du « Nationwide Inpatient Sample » aux États-Unis, une étude de cohorte a rapporté que les femmes afro-américaines avaient 10% moins de risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiaque comparativement aux femmes caucasiennes. Ces données ont été colligées à partir des dossiers de patients hospitalisés. Néanmoins, l'étude suggère que les malformations musculosquelettiques étaient plus fréquentes chez les femmes

afro-américaines. Le risque de malformations musculosquelettiques était 20% plus élevé chez ce groupe de femmes, comparé aux femmes caucasiennes (376). La variabilité raciale de certains facteurs de risque prénataux, tels que la supplémentation prénatale en vitamines et l'interruption de grossesse pour cause de malformation foétale, a modifié la prévalence raciale des malformations congénitales.

2.4.2.3.11. Grossesses gémellaires mono chorioniques

Entre 1980 et 2006, les grossesses multifoétales ont augmenté considérablement (377). Cette augmentation est principalement due à l'utilisation des techniques de procréation assistée (378). Les taux de grossesses gémellaires ou multiples se sont ensuite stabilisés à 32 pour 1000 naissances entre 2004 et 2006. Les jumeaux présentent un risque accru de malformations congénitales, mais ce risque diffère en fonction de la zygosité et de la chorionicité. Dans une étude portant sur 73 264 accouchements, dont 1 688 jumeaux, la fréquence des malformations était plus élevée chez les jumeaux que chez les naissances uniques, mais dans une sous-analyse, le taux chez les jumeaux dizygotes étaient similaires à ceux des naissances uniques, alors que le taux chez les jumeaux monozygotes était 5 fois plus élevé que chez les naissances uniques (379). Une étude de Glinianaia et coll. portant sur les malformations congénitales chez les grossesses gémellaires a démontré un risque relatif de malformations de 1,8 (IC à 95% 1,3–2,5) chez les jumeaux monochorioniques par rapport aux jumeaux dichorioniques (380). Plusieurs types de malformations lors de grossesse gémellaire ont été signalées, mais les plus courantes concernent le système cardiovasculaire et le système nerveux central.

2.4.2.3.12. Hypertension chronique et gestationnelle

Les données disponibles dans la littérature démontrent que l'hypertension chronique et gestationnelle est associée à une augmentation statistiquement significative du risque de certaines malformations congénitales. Plus spécifiquement, la mise en place d'un traitement ou la non-médicamentation de l'hypertension durant la grossesse est associée avec des malformations cardiaques et l'hypospadias (179, 180). Une étude cas-témoin utilisant les données du « Slone Epidemiology Center Birth Defects », un registre de surveillance des

malformations congénitales de Boston, a rapporté augmentation statistiquement significative du risque d'hypospadias. Effectivement, les femmes atteintes d'hypertension avec ou sans traitement pharmacologique étaient 2.9 fois plus à risque de donner naissance à un enfant avec une malformation de l'hypospadias que les femmes sans hypertension (381). Les auteurs soutiennent que les changements physiologiques qui se manifestent par l'hypertension gestationnelle, au début de la grossesse, peuvent jouer un rôle dans l'étiologie des malformations congénitales majeures, y compris les malformations cardiaques et l'hypospadias. Une étude cas-témoins du « National Birth Defects Prevention Study » aux États-Unis a également étudié les facteurs de risque des malformations congénitales chez des femmes atteintes d'hypertension (382). Les auteurs ont observé des augmentations légères à modérer du risque d'hypospadias sévère pour l'hypertension maternelle non traitée (aOR 2,1; IC 95% 1,6-2,9). Les résultats confirment les associations identifiées entre les troubles hypertensifs et certaines malformations congénitales cardiaques en plus de l'hypospadias.

2.4.2.3.13. Obésité

L'obésité durant la grossesse peut être associée à un large éventail de risques et/ou de complications périnatales (383). La prévalence de cette condition augmente de plus en plus chez les femmes en âge de procréer. Cai et coll. ont effectué une revue systématique et une méta-analyse de 14 études cas-témoins et de cohorte. Ils ont constaté que les femmes obèses présentaient un risque significativement plus élevé d'issues fœtales indésirables, y compris les malformations cardiaques, les malformations du tube neural et les malformations de la fente orofaciale (384). Leurs données ont démontré une corrélation directe entre l'augmentation de l'IMC maternel et le risque de malformations cardiaques. Les rapports de cote pour toutes malformations cardiaques étaient les suivants : 1,08 (IC à 95% 1,02–1,15) pour un surpoids (IMC 25–30 kg/m²), 1,15 (IC à 95% 1,11–1,20) pour l'obésité (31–39 kg/m²) et 1,39 (IC à 95% 1,31–1,47) pour l'obésité sévère (> 40,0 kg/m²). Plusieurs autres études ont partagé une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales chez les femmes ayant un surpoids, une obésité et une obésité sévère (385, 386).

2.4.2.3.14. Statut socio-économique (Éducation, statut marital)

Le statut socio-économique est le statut social ou la classe d'un individu. Il est souvent mesuré comme une combinaison du niveau de scolarité, du revenu et de la profession. Le statut socio-économique joue un rôle important dans l'état de santé général et personnel d'un individu comme le soulignent les études épidémiologiques qui s'intéressent de plus en plus au sujet de l'inégalité économique et de sa relation avec la santé des populations (276). Une méta-analyse comportant 33 études a rapporté que le niveau de scolarité était associé à une augmentation statistiquement significative de 11% du risque de malformations cardiaques (aOR 1,11; IC à 95% 1,03-1,21) (387). Cette dernière a d'autant plus révélé que le revenu était associé à une augmentation statistiquement significative de 5% du risque de malformations cardiaques. Cette méta-analyse suggère qu'un statut socio-économique inférieur chez la mère est associé à un risque accru de malformations congénitales.

2.4.2.3.15. Tabagisme

Le tabagisme durant la grossesse est associé à de nombreuses issues indésirables pour la mère, le fœtus et le nouveau-né. Il est l'un des facteurs de risque modifiable le plus important durant la grossesse (388). Ce dernier est associé à un grand risque de malformations congénitales spécifiques chez les nouveau-nés. Le tabagisme durant la grossesse est associé au développement de plusieurs malformations : la fente labiale (avec ou sans fente palatine), le gastroschisis, l'atrésie anale (absence de continuité entre le rectum et l'anus), les malformations transversales des membres, les malformations cardiaques, les malformations digitales et l'hypoplasie (développement insuffisant d'un tissu ou d'un organe) ou l'agénésie rénale (absence totale de développement d'un rein, associée à l'absence de l'uretère) (389-391). D'ailleurs, une méta-analyse comprenant 172 études a rapporté une augmentation statistiquement significative de 9% à 33% du risque de malformations congénitales identifiées ci-dessus (aOR 1,09; IC à 95% 1,02-1,17)(392). Une étude cas-témoins réalisée par Sullivan et coll. comprenant 14 000 nouveau-nés avec des malformations cardiaques et 60 000 nouveau-nés sans malformation congénitale. Cette même étude a montré que les nouveau-nés de mères exposées à la fumée de cigarette, au cours du premier trimestre, présentaient un risque accru de malformations des artères/valves

pulmonaires et de malformations du septum auriculaire (393). Cet effet a été potentialisé chez les patients avec une exposition marquée (c'est-à-dire quotidienne) au cours du premier trimestre. Toutefois, les effets du tabagisme sont multifactoriels et sont probablement confondus par la durée/quantité, l'âge maternel, la susceptibilité génétique et l'âge gestationnel au moment de l'exposition.

2.4.2.3.16. Autres facteurs potentiels non liés à la mère

Il existe un lien entre le sexe de l'enfant et le risque de malformations congénitales. D'ailleurs, des études ont montré que le sexe de l'enfant augmente de façon statistiquement significative le risque de malformations congénitales (394, 395). Quelques limites méthodologiques pouvaient affecter la validité interne de ces études, telles que l'ajustement pour des facteurs de risque primaires de malformations congénitales. Une étude de cohorte rétrospective a évalué les différences entre le sexe et les diagnostics de malformations congénitales chez 794 169 enfants nés entre 1990 et 2009 (396). Cette étude conduite à partir des données du « Health Improvement Network » au Royaume-Uni a rapporté une augmentation statistiquement significative de 26% du risque de malformations congénitales chez les enfants de sexe masculin. Les auteurs ont également précisé une augmentation de 29% et 53% respectivement pour les malformations digestives et les malformations musculosquelettiques. Le risque global de malformations congénitales est plus élevé chez les garçons que chez les filles, bien que cela masque une variation substantielle par des diagnostics spécifiques.

Le tableau 5 ci-dessous présente un résumé des mesures de risque de chacune des sections et références discutées au préalable pour les différents facteurs de risque associé au MCMs.

Tableau 5. Facteurs de risque associés aux malformations congénitales majeures (MCMs)

Facteurs de risque	Mesures statistiques (RR, OR, HR) IC à 95%	Données incluses dans la CGQ (Oui, Non)
Acide folique	aOR 0,60; IC à 95% 0,49-0,71	Oui
Âge maternel	Maternel :	Oui

	aOR 3,95; IC à 95% 1,70-9,17	
Asthme	aOR 1,64; IC à 95% 1,02-2,64 aOR 1,91; IC à 95% 0,94-3,20	Oui
Caféine	aOR 1,50; IC à 95% 1,2-2,0	Non
Abus d'alcool/drogue illicite	aOR 4,6; IC à 95% 1,5-14,3	Oui – Information partielle
Dépression, Anxiété et trouble psychiatriques	aOR 1,23; IC à 95% 1,10-1,38	Oui
Désordres thyroïdiens	aOR 1,66; IC à 95% 1,35-2,04	Oui
Diabète chronique et gestationnel	aRR 4,00; IC à 95% 3,51-4,53	Oui
Endométriose	aRR 1,8; IC à 95% 1,3–2,5 aOR 2,42; IC à 95% 1,71-3,42	Oui
Ethnicité	aOR 0,9; IC à 95% 0,8-0,9	Non – Information partielle
Grossesses gémellaires mono chorioniques	aRR 9,18; IC à 95% 5,51-15,29	Oui
Hypertension chronique et gestationnelle	aOR 2,1; IC à 95% 1,6–2,9 aOR 2,9; IC à 95% 1,1–7,4	Oui
Obésité	aOR 1,39; IC à 95% 1,31-1,47 aOR 1,08; IC à 95% 1,02–1,15	Non
Sexe de l'enfant	aOR 1,26; IC à 95% 1,23-1,30	Oui
Statut socio-économique (Éducation, statut marital)	aOR 1,11; IC à 95% 1,03-1,21	Non – Information partielle
Tabagisme	aOR 1,09; IC à 95% 1,02-1,17	Oui – Information partielle

Note – L'ensemble des références respectives à chacune des mesures de risques est rapporté dans la section correspondante.

L'ensemble des facteurs de risque de malformations congénitales majeurs qui ont été décrits ci-haut ont été utilisés comme facteurs de confusion dans le troisième volet de cette thèse à l'exception des facteurs de risque qui ne sont pas disponibles dans la CGQ.

2.5. Association entre l'utilisation de médicament pour le TDAH durant la grossesse et le risque d'issues de grossesse

Dans cette section, il sera question des études qui ont évalué le lien entre l'utilisation des médicaments dans le traitement du TDAH durant la grossesse et le risque de développement de ce trouble chez l'enfant. Ces études sont décrites et présentées en fonction des données disponibles dans la littérature. Nous avons réalisé une revue exhaustive de la littérature qui a consisté à définir une stratégie de recherche. Nous avons utilisé l'acronyme PICOS (Population, Intervention, Comparaison, Issues et Type d'étude). Le cadre PICOS est utilisé pour développer des stratégies de recherche dans le but d'obtenir une revue systématique exhaustive de la littérature. Le P (« population ») désigne la population concernée ; ici, les enfants. Le I (« intervention ») désigne l'intervention d'intérêt à évaluer ; ici, l'exposition prénatale aux médicaments pour le TDAH. Le C (« control ») évoque le groupe contrôle auquel on compare notre intervention d'intérêt. Dans cette revue, le groupe comparateur était les enfants non-exposés aux médicaments pour le TDAH *in utero*. Le O (« outcome ») désigne l'issue d'intérêt ; ici, le TDAH et MCMs. Le S (« study design ») désigne les devis de recherche utilisés. Les études observationnelles, notamment les études de cohortes et les études cas-témoins, représentaient les devis recherchés. Nous avons sélectionné les études nous intéressant dans PubMed et Embase. Les détails concernant cette revue de la littérature ainsi que les stratégies de recherche utilisées se trouvent dans l'annexe 1 de cette thèse.

2.5.1. Association entre l'utilisation de médicaments pour le TDAH *in utero* et le risque de TDAH chez l'enfant

Selon la littérature, il n'y a pas de données sur le lien entre l'utilisation *in utero* de médicaments pour le TDAH et le risque de TDAH chez l'enfant.

Le TDAH et ses causes possibles suscitent toujours la controverse. Les gènes, les risques prénatals et périnatals, les facteurs psychosociaux ainsi que les toxines environnementales ont tous été considérés comme des facteurs de risque potentiel (397). Il existe actuellement plusieurs études et revues publiées examinant la contribution des facteurs de risque prénatals et postnatals en

plus des interactions gène-environnement-développement sur la survenue du TDAH chez les enfants (398, 399). Il existe également plusieurs études portant sur l'interaction parent-enfant chez les parents atteints du trouble ainsi que leurs enfants TDAH ou non TDAH. Malgré cela, les recherches sur l'association entre la prise de médicaments pour le TDAH *in utero* et le risque de ce trouble TDAH chez l'enfant sont inexistantes.

Bien que l'étiologie du TDAH reste incertaine, des facteurs génétiques sous-jacents et des facteurs de risque environnementaux (par exemple, un faible statut socio-économique et l'utilisation de médicaments) sont probablement aussi impliqués dans le développement du TDAH (80, 81). Pendant les trois premiers mois de la grossesse, de faibles niveaux de substances chimiques peuvent interférer avec le développement cérébral du fœtus. Des études ont de même révélé que le phénotype du TDAH peut être dû à un dysfonctionnement de certains neurotransmetteurs, notamment la dopamine et la noradrénaline (400). Les neurotransmetteurs remplissent des fonctions essentielles dans le développement des neurones. Sous l'effet des médicaments, le niveau de ces neurotransmetteurs dans le cerveau est modifié (284). Ainsi, il est possible que l'exposition *in utero* à ces médicaments ait un impact sur la survenue du TDAH chez l'enfant.

Les risques génétiques impliqués dans le TDAH ont généralement tendance à être rares et augmentent souvent le risque de nombreux autres types de manifestations du domaine de la psychopathologie (81). C'est pourquoi ils ne peuvent pas être utilisés à des fins de prédiction, de test génétique ou de diagnostic au-delà de ce qui est prédit par les antécédents familiaux. Cependant, le TDAH est héréditaire et peut toucher plusieurs membres d'une même famille. Quelques études ont démontré des taux d'héritabilité élevés, soit d'environ 70 à 90% pour le TDAH (27, 80, 82). Pareillement, la recherche sur les contributions génétiques, héréditaires et moléculaires au TDAH suggère un chevauchement important avec d'autres problèmes neurodéveloppementaux, notamment les troubles du spectre autistique (82). Les facteurs génétiques maternels pourraient confondre l'association entre les expositions aux médicaments pour le TDAH et les problèmes neurodéveloppementaux chez l'enfant, ce qui rend l'étude de cette association complexe. Comme le TDAH est hautement héréditaire, il est nécessaire de prendre en considération la confusion par des facteurs intrafamiliaux invariants non mesurés par l'intermédiaire d'analyses spécifiques, par exemple de type « sibling » (401). À cet effet, une

étude propose que les allèles de risques maternels pour les troubles neurodéveloppementaux, principalement pour le TDAH, soient associés à certaines expositions liées à la grossesse (397). Les auteurs soulignent la nécessité de tenir compte des facteurs de confusion génétique potentiels et de trianguler les preuves issues de différentes approches lors de l'évaluation des effets des expositions prénatales, telles que les médicaments sur les troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant.

À ce jour, nous ne savons toujours pas comment les médicaments dans le traitement du TDAH maternel pourraient affecter la grossesse et le développement de ce trouble chez l'enfant. De plus, la prescription de psychostimulants et de non stimulants pour le TDAH chez les femmes en âge de procréer présentant un TDAH augmente. Or, cela conduit à une augmentation du nombre de femmes TDAH traitées qui souhaitent avoir des enfants ou avoir des grossesses non planifiées tout en utilisant ces médicaments. La poursuite ou l'arrêt du traitement pour le TDAH durant la grossesse comporte un risque. Le TDAH maternel non traité peut entraîner une prise de risques tels que le bien-être de l'individu, l'anxiété et la santé psychosociale pouvant potentiellement mettre la mère et l'enfant en danger. Malgré une revue exhaustive de la littérature, les preuves actuelles de l'association entre la prise de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et le développement de cette condition chez l'enfant sont inexistantes.

Il existe actuellement un *knowledge gap* important dans la littérature. Il est fondamental de déterminer si l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH affecte le neurodéveloppement du fœtus. C'est pourquoi l'étude de cette association a été menée dans le cadre de ce projet de recherche. Afin de conduire cette étude pour pallier cet écart des connaissances dans la littérature, nous avons eu recours à la CGQ (78). Une revue exhaustive de la CGQ sera présentée dans le chapitre 4. Dans les faits, la CGQ est une base de données populationnelle de très grande envergure qui inclue des femmes enceintes. Grâce à la taille de cette base de données, il est possible d'étudier des associations nécessitant une grande taille d'échantillons, tel que l'association entre la prise de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et le risque de développement de ce trouble chez l'enfant. Un large éventail de facteurs de risque et variables d'ajustement, y compris des indicateurs de substitution pour les facteurs présumés non mesurés, peuvent être pris en compte dans la CGQ. Ces facteurs comprennent les

caractéristiques démographiques (âge et année de l'accouchement), les caractéristiques obstétriques (multiparité et gestations multiples), les conditions psychiatriques, les conditions médicales chroniques associées à un trouble ou une maladie primaire, les marqueurs de comorbidité générale et les médicaments prescrits. De plus, une variété de prescriptions (par exemple, les antidépresseurs et les antibiotiques) a été validée sur l'exposition réelle de ces médicaments à l'aide des dossiers patients de médicaments prescrits. Les données validées présentent des valeurs prédictives positives >87% et des valeurs prédictives négatives de >92% (402). Ces données ont été collectées de façon prospective limitant la possibilité d'introduire un biais de rappel. La validation de certaines conditions diagnostiques à l'intérieur de la base de données utilisée permet de limiter la possibilité d'un biais d'information. Les détails de cette étude seront discutés dans le chapitre 3 et 4 de cette thèse.

2.5.2. Association entre l'utilisation de médicament pour le TDAH in utero et le risque de malformations congénitales

Dans la littérature, les données actuelles sur le lien entre l'utilisation des médicaments pour le traitement du TDAH durant la grossesse et le risque de malformations congénitales majeures est contradictoire. La plupart des évidences résultent d'études de cohorte populationnelle qui sont formées par le jumelage de bases de données administratives, telles que des registres de prescriptions, des registres de naissances et d'hospitalisations. Puisqu'il n'y a pas d'essais cliniques randomisés sur les médicaments pour le traitement du TDAH durant la grossesse, l'innocuité de l'exposition aux psychostimulants et aux non stimulants pendant cette période est fondée sur des données provenant d'études observationnelles uniquement.

Les principales caractéristiques des études sont présentées dans le tableau 6. La première étude (69) et les plus récentes (221) ont été publiées en 2014 et 2018, respectivement. Toutes les recherches sont des études de cohorte avec des données dérivées des registres de naissances et des registres de prescriptions mise à part une étude qui a utilisé un devis cas-témoins et des données auto-rapportées (95). Parmi celles-ci, quatre études ont rapporté le risque de malformations congénitales (75, 77, 93, 222) et seulement deux d'entre elles ont limité l'analyse aux femmes exposées au premier trimestre (75, 93). Il y avait une hétérogénéité dans le type de

médicaments pour le TDAH utilisé dans les études, y compris le méthylphénidate, l'amphétamine, l'ATX, la dexamphétamine et la lisdexamfétamine. Par rapport au groupe de référence, quatre études ont adopté des groupes d'exposition avant ou après la grossesse comme groupe de référence (76, 179, 221, 222).

Quatre études récentes ont examiné le risque de malformations congénitales majeures après une exposition gestationnelle du premier trimestre à des psychostimulants, particulièrement le méthylphénidate et les amphétamines. Ces études seront passées en revue en raison de leur pertinence, mais peuvent être contraintes par des problématiques méthodologiques qui seront abordées plus bas (75, 77, 93, 171).

Dans l'étude de Huybrechts et coll.(93), ces derniers ont utilisé les données de 2000-2013 du programme Medicaid Analytic eXtract (MAX) aux États-Unis pour identifier 2 072 femmes qui avaient rempli une ordonnance de méthylphénidate et 5 571 autres qui avaient rempli une ordonnance pour un amphétamine (amphétamine ou dextroamphétamine) au cours des 90 premiers jours de grossesse. Un groupe de comparaison a été identifié comprenant 1 797 938 femmes qui n'avaient eu aucune exposition aux médicaments pour le TDAH 3 mois avant leur dernière période menstruelle jusqu'à la fin du premier trimestre. Les analyses ont été ajustées pour un large éventail de variables de confusion potentielles, y compris les variables sociodémographiques, les variables obstétriques, les variables de maladies médicales et psychiatriques ainsi que les variables des médicaments. Les analyses de sensibilité et les analyses exploratoires ont réexaminé les données par d'autres moyens, par exemple en ajoutant des facteurs de risque et d'ajustement pour le biais de confusion. Cette technique améliore la probabilité d'une classification adéquate de l'exposition aux médicaments tout en utilisant une définition exhaustive pour les issues principales à l'étude.

En résumé, le méthylphénidate et les amphétamines étaient tous les deux associés à un risque élevé de malformations congénitales majeures. Concernant le méthylphénidate, celui-ci était associé à un risque de malformations cardiovasculaires. Cela dit, aucun de ces résultats n'est resté statistiquement significatif dans les analyses ajustées pour les variables de confusion. Les conclusions sont restées similaires dans les analyses de sensibilité et celles exploratoires. Le taux

de malformations congénitales majeures était de 95/2 072 (4,59%) dans les grossesses exposées au méthylphénidate, 253/5571 (4,54%) dans celles exposées aux amphétamines et 62 966/1 797 938 (3,50%) aux médicaments pour le TDAH. Le méthylphénidate était associé à une augmentation des malformations (RR 1,31; IC à 95% 1,08–1,59); mais le risque n'était plus statistiquement significatif après ajustement complet pour les variables de confusion (RR 1,11; IC à 95% 0,91-1,35). L'amphétamine quant à elle était associée à une augmentation des malformations (RR 1,30; IC à 95% 1,15-1,46); cependant, le risque n'était plus statistiquement significatif après ajustement complet pour les variables de confusion (RR 1,05; IC à 95% 0,93-1,19). Le taux de malformations cardiovasculaires était de 39/2 072 (1,88%) dans les grossesses exposées au méthylphénidate, 86/5 571 (1,54%) dans celles exposées aux amphétamines et 22 910/1 797 938 (1,27%) dans les grossesses non exposées aux médicaments pour le TDAH. Le méthylphénidate était associé à un risque accru de malformations cardiovasculaires (RR 1,48; IC à 95% 1,08–2,02); cependant, le risque n'était plus statistiquement significatif après ajustement complet pour les variables de confusion (RR 1,28; IC à 95% 0,94-1,74). L'amphétamine n'a pas été associée à un risque de malformations cardiovasculaires significatif dans les analyses non ajustées (RR 1,21; IC à 95%, 0,98–1,49) ou entièrement ajustées (RR 0,96; IC à 95% 0,78–1,19).

Huybrechts et coll. ont répliqué leurs analyses en utilisant des données dérivées du registre du Danemark (2005-2012), de la Finlande (1996-2010), de l'Islande (2003-2012), de la Norvège (2005-2012) et de la Suède (2006-2013). L'ensemble des données nordiques comprenaient 1 402 grossesses exposées au méthylphénidate, mais seulement 99 aux amphétamines; il y avait 2 557 001 contrôles non exposés. L'analyse statistique a été effectuée uniquement pour l'exposition au méthylphénidate. Les risques pour les pays nordiques ont été estimés et combinés à l'aide d'une méta-analyse. Tout compte fait, l'exposition au méthylphénidate n'était pas associée à un grand risque de malformations dans les analyses non ajustées ou ajustées. Alors qu'elle était associée à un risque significatif de malformations cardiovasculaires dans les analyses non ajustées, le risque n'était pas significatif dans les analyses ajustées. Le taux de malformations congénitales majeures était de 3,85% dans les grossesses exposées au méthylphénidate et de 3,78% dans d'autres non exposées. Le méthylphénidate n'a pas été associé à une augmentation significative du risque dans les analyses non ajustées (RR 1,14; IC à 95% 0,87–1,49) ou ajustées (RR 0,99; IC à 95% 0,74–1,32).

Le taux de malformations cardiovasculaires était de 1,71% dans les grossesses exposées au méthylphénidate et de 1,33% dans les grossesses non exposées. Le méthylphénidate était associé à une augmentation significative du risque dans l'analyse non ajustée (RR 1,49; IC à 95% 1,00–2,23) et à un risque non significatif dans l'analyse ajustée (RR 1,28; IC à 95% 0,83–1,97). Les résultats de ces cohortes suggèrent une légère augmentation du risque de malformations cardiaques associées à une exposition *in utero* au méthylphénidate contrairement à certaines études antérieures qui manquent de puissance statistique pour détecter une association. Il en sera question dans le prochain paragraphe.

Néanmoins, les cohortes analysées ont été limitées aux naissances vivantes, ce qui aurait pu entraîner une sous-estimation du risque en raison d'un biais de sélection (403). Compte tenu du risque accru d'avortements induits parmi les grossesses exposées aux médicaments pour le TDAH, les cohortes restreintes aux naissances vivantes peuvent possiblement sous-estimer le risque en raison de ce biais (77). De plus, il est essentiel d'identifier précisément le moment de l'exposition durant la grossesse, car les effets du médicament sur le fœtus peuvent varier en fonction du moment de l'exposition (404, 405). L'âge gestationnel à l'accouchement pour les naissances vivantes n'a pas été validé dans la base de données Medicaid Analytic eXtract utilisée par Huybrechts et ses collaborateurs. Cela peut conduire à une misclassification de l'exposition. La validation de l'âge gestationnel est un défi dans la recherche épidémiologique périnatale. À ce jour, aucune étude n'a validé les algorithmes d'âge gestationnel dans la base de données Medicaid Analytic eXtract (406). Une détermination inexacte de la fenêtre d'exposition et une misclassification de l'exposition qui résulte d'un âge gestationnel non validé peuvent entraîner un biais important dans les études observationnelles examinant la sécurité de l'utilisation des médicaments durant la grossesse.

Dans l'étude de Pottegård et coll.(75), ces derniers ont examiné les données du registre danois de 2005 à 2012; ces données auraient probablement été largement représentées dans la sous étude nordiques de Huybrechts et coll.(93). Il y avait 222 femmes avec une ordonnance de méthylphénidate dans une fenêtre de temps allant de 14 jours avant le début du premier trimestre de la grossesse à la fin du premier trimestre. L'information sur l'exposition dans l'étude de Pottegård et coll. a été extraite du registre des prescriptions du « Danish National Patient

Registry ». Dans une analyse de score de propension, les femmes ont été appariées dans un rapport de 1:10 sur la base de variables importantes telles que l'âge de la mère, le tabagisme, l'indice de masse corporelle, les années de scolarité, l'année civile de fin de grossesse, l'utilisation concomitante d'antipsychotiques et d'antidépresseurs ainsi que les médicaments anti-inflammatoires anxiolytiques et non stéroïdiens. Les données utilisées provenaient du «Danish National Patient Registry ». À la suite d'une exposition au méthylphénidate au premier trimestre (222 grossesses exposées), le risque de malformations congénitales majeures était 2 fois plus élevé chez les femmes exposées. Des résultats similaires ont été obtenus dans des analyses de sensibilité qui utilisaient d'autres définitions de l'exposition et qui considéraient les utilisateurs précédents de méthylphénidate comme cohorte de comparaison pour le groupe non exposé.

L'étude de Diav-Citrin et coll.(77) a examiné les données de 1996-2013 des centres d'information sur la tératologie en Israël, en Allemagne, au Canada et au Royaume-Uni. Les grossesses exposées au méthylphénidate (n = 382) ont été comparées à celles exposées à des substances non tératogènes (n = 382) après l'appariement pour les variables suivantes : âge maternel, âge gestationnel et année au premier contact. Dans 89,5% des cas, l'exposition a été enregistrée au cours du premier trimestre. Il n'y avait pas de différence significative dans le taux de malformations congénitales majeures en ce qui a trait aux cas exposés au méthylphénidate par rapport à ceux non exposés avec 3,2% et 3,6%, respectivement. Des taux similaires ont été observés d'une part, après l'exclusion des anomalies génétiques ou cytogénétiques et d'autre part, après avoir limité la période d'exposition au méthylphénidate aux semaines 4 à 13 après la dernière période menstruelle. Les taux de malformations étaient respectivement de 2,4% et 3,4%. Le taux de malformations cardiovasculaires était de 0,8% dans chaque groupe.

Une autre étude abrégée de Kallen et coll.(171) a rapporté 208 expositions au méthylphénidate et a identifié cinq cas de malformations congénitales majeures; toutes des malformations cardiovasculaires. Pourtant, le risque de malformations n'était pas statistiquement significatif (RR 1,81; IC à 95% 0,59-4,21). Ces données ont été tirées de registres suédois de 1996-2011 et auraient donc été partiellement représentées dans l'étude de Huybrechts et coll. Cependant, l'information sur l'utilisation des médicaments pour le TDAH lors de la grossesse a été obtenue de façon auto-rapportée, telle qu'enregistrée dans le « Swedish Medical Birth Registry ». Cette

étude peut faire l'objet d'une misclassification de l'exposition dans la mesure où certaines ordonnances ne sont pas remplies et que l'exposition aux médicaments auto-rapportés est sujette à un biais de rappel.

Dans l'étude cas-témoins de Anderson et coll.(95), ils ont également signalé que l'utilisation de médicaments pour le TDAH en début de grossesse était associée à un risque plus élevé de trois malformations congénitales sur 12 types sélectionnés. En effet, l'exposition à ces médicaments était associée à un risque accru de malformations congénitales spécifiques. Ces malformations étaient plus fréquemment rapportées par les mères de fœtus atteints de gastroschisis (OR 2,9; 95% CI 1,2-6,9), de l'omphalocèle (OR 4,0; 95% IC 1,2-13,6) et d'une déficience des membres transversaux (OR 3,3; IC à 95% 1,1-9,6). Étant donné que l'exposition est mesurée par l'intermédiaire de données auto-rapportés, le biais de rappel est une préoccupation importante.

Les conclusions générales des études examinées peuvent être résumées comme suit : l'exposition gestationnelle du premier trimestre au méthylphénidate ou aux amphétamines est associée à un grand risque de malformations congénitales majeures. Toutefois, une telle exposition aux psychostimulants n'est probablement qu'un marqueur de risque, car l'association n'est plus statistiquement significative après l'ajustement pour les variables confondantes potentielles. Au premier trimestre, l'exposition gestationnelle aux amphétamines n'est pas associée à un risque de malformations cardiovasculaires, mais celle au méthylphénidate semble être associée à un risque de 28% de malformations cardiovasculaires. L'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH peut être associée à un risque accru de fausses couches et d'autres issues négatives de gestation.

Bien que peu d'études humaines aient été menées pour évaluer les effets indésirables de l'exposition aux médicaments pour le TDAH pendant la gestation, des variations entre les résultats des études demeurent. Huybrechts et coll. ont trouvé une augmentation de 28% du risque de malformations cardiaques associées à une exposition intra-utérine au méthylphénidate. Compte tenu du risque élevé d'avortements et de fausses couches parmi les grossesses exposées au TDAH (69, 77), les cohortes limitées aux naissances vivantes peuvent sous-estimer le risque en raison d'un biais de sélection (403). Grâce à des données auto-rapportées par les patientes,

Anderson et coll. ont montré que l'utilisation de médicaments pour le TDAH au début de la grossesse était associée à un risque plus grand de gastroschisis. Étant donné que l'utilisation de médicaments auto-rapportés peut avoir lieu jusqu'à 24 mois après la date estimée de l'accouchement, le biais de rappel est une préoccupation considérable. Les résultats d'autres études étant limités à des cohortes de naissances vivantes, il est important d'évaluer l'impact du biais de sélection dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales sur le risque observé de malformations chez les naissances vivantes de singletons. Une étude a exposé un biais en faveur de l'hypothèse nulle dans les études sur les médicaments durant la grossesse qui n'incluent pas de données sur les terminaisons médicales de grossesses, soit les mortinaissances et les avortements induits/planifiés (403). Ainsi, une étude limitée aux naissances vivantes peut sous-estimer le risque de malformations congénitales en raison d'un biais de sélection. L'exclusion des mortinaissances et des avortements induits/planifiés (prévalence d'environ 10 à 30%) dans ces études pourrait expliquer le manque d'association rapportée entre l'utilisation de certains types de psychostimulants et le risque de malformations congénitales majeures. Basé sur notre revue de la littérature, le risque de malformations congénitales majeures associé à l'utilisation prénatale des différentes classes de médicaments pour le TDAH n'a pas été examiné. Les résultats sur les psychostimulants et non stimulants spécifiques au TDAH nécessitent des recherches plus approfondies. Les médicaments psychostimulants représentent le traitement de première intention du TDAH. Cependant, si les médicaments psychostimulants ne conviennent pas au patient ou si les effets secondaires sont trop sévères, la classe de médicaments des agents non stimulants pour le TDAH est le traitement de deuxième intention le plus courant (407). Le mécanisme n'est pas encore confirmé, mais les médicaments non stimulants sont des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline présynaptique. Il pourrait provoquer des effets similaires à ceux des antidépresseurs, connus pour augmenter les malformations chez les nouveau-nés (358, 360). En définitive, les études qui ont évalué le risque de malformations congénitales associé à des types spécifiques de médicaments pour le TDAH, notamment le méthylphénidate et l'amphétamine demeurent non concluantes. La plupart d'entre elles ont présenté des limites méthodologiques importantes, telles qu'énumérées dans cette précédente section.

Afin de conduire une étude pour pallier les limites de celles antérieures, nous avons eu recours à la base de données de la CGQ. Cette dernière sera décrite extensivement dans le chapitre 4 (78). Cette cohorte populationnelle nous permet d'avoir une grande taille d'échantillon pour étudier l'association entre les classes spécifiques de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et les malformations congénitales majeures des différents systèmes d'organes. Les données validées sur l'exposition de certains médicaments ont été collectées de façon prospective limitant ainsi la possibilité d'un potentiel biais de rappel (PPV de >87% et NPV de > 92%) (402). Les données sur les malformations congénitales majeures ont d'autant plus été validées avec des valeurs prédictives positives >78% et des valeurs prédictives négatives de >94%, ce qui limite la possibilité d'un biais d'information (408). Il sera possible de considérer un grand nombre de variables d'ajustement concernant les facteurs de risque potentiels en lien avec l'exposition et l'issue à l'étude tels que le diabète, l'hypertension, l'asthme, la dépression et plusieurs autres. Ainsi, l'accès à cette base de données nous permettra de pallier les limites des études antérieures en bénéficiant d'une grande taille d'échantillon, de données validées sur l'issue à l'étude et de l'ajustement pour l'ensemble des facteurs de risque potentiels.

En résumé, les études antérieures évaluant le risque de malformations congénitales majeures ont systématiquement été conduites avec des cohortes de naissances vivantes. Cependant, il est important d'inclure les avortements induits et planifiés ainsi que les mortinaissances, car de nombreux cas de malformations congénitales sont mort-nés ou subissent une interruption volontaire de grossesse (409, 410). Compte tenu du risque accru d'avortement induit et planifié parmi les grossesses exposées aux médicaments pour le TDAH, les cohortes limitées aux naissances vivantes peuvent sous-estimer le risque en raison d'un biais de sélection. L'inclusion des malformations congénitales majeures résultant d'une interruption de grossesse ou d'une mortinaissance dans les études sur le risque de malformations congénitales devrait être étudiée. Considérant ces limites méthodologiques relatives aux études antérieures, nous avons effectué une étude de cohorte incluant tous les enfants singletons nés à terme, les mortinaissances et les avortements induits et planifiés afin d'évaluer le risque de malformations congénitales majeures.

Tableau 6. Sommaire des études évaluant l'association entre l'utilisation de médicaments psychostimulants et non stimulants pour le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) durant la grossesse ainsi que le risque de malformations congénitales

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Population	Mesure de l'exposition	Variables d'ajustement	Mesure Statistique (RR, OR, HR)
Haervig et coll.	1999-2010 Devis : Étude de Cohorte populationnelle basé sur des registres	Bases de données nationales du registre des prescriptions	Denmark, population-based	28 j avant le premier jour de la LMP Traitements : MPH et ATX	L'âge maternel, l'origine ethnique, la région, les psychostimulants spécifiquement utilisés pour le diagnostic du TDAH Une analyse cas-témoins croisée a fourni une comparaison entre les grossesses exposées et les grossesses non exposées de la même femme	Par rapport au groupe non exposé, les sujets utilisant des médicaments psychostimulants durant la grossesse présentaient des taux d'interruption volontaire plus élevés (OR 4,70; IC à 95% 3,77-5,85), l'interruption induite en raison d'une indication particulière (OR 2,99; IC à 95% 1,34–6,67) et fausses couches (OR 2,07; IC à 95% 1,51–2,84).
Pottegard et coll.	1995-2012 Devis: Étude de Cohorte	Bases de données nationales du registre des prescriptions	Denmark, population-based	14 j avant le début du premier trimestre jusqu'à la fin du premier trimestre Traitements : MPH	Utilisation de médicaments ayant une tératogénicité documentée, psychostimulants autres que le méthylphénidate dans le groupe exposé	Aucune indication d'un risque global accru de malformations majeures (rapport de prévalence 0,8; IC à 95% 0,3–1,8) ou de malformations cardiaques (ratio de prévalence 0,9; IC à 95% 0,2–3,0)

Bro et coll.	1997-2008 Devis: Étude de Cohorte populationnelle	Bases de données nationales du registre des prescriptions	Denmark, population- based	Date estimée de conception basée sur l'AG à la date du résultat Traitements : MPH et ATX	Tabagisme, âge, parité, utilisation d'autres médicaments psychiatriques (c.-à-d. antipsychotiques, antiépileptiques, antidépresseurs), gravité des troubles mentaux, abus de médicaments, épilepsie, comorbidité dépressive	Par rapport au groupe non exposé sans diagnostic de TDAH, les sujets utilisant des médicaments psychostimulants présentaient un risque plus élevé d'avortements spontanés (aRR 1,55; IC à 95% 1,03–2,36). Les nouveau-nés nés de mères de ce groupe avaient un test d'Apgar <10 (aRR 2,06; IC à 95% 1,11–3,82). Par rapport au groupe non exposé sans diagnostic de TDAH, les femmes atteintes de ce trouble qui n'étaient pas exposées à des médicaments psychostimulants ont également montré un risque plus élevé d'avortements spontanés (aRR 1,56; IC à 95% 1,11–2,20).
Diav-Citrin et coll.	1996-2013 Devis: Étude observationnelle prospective, comparative, multicentrique	<i>Teratology Information Service (TIS)</i>	Israel, Germany, England, Canada, population- based	Conception till the end of pregnancy Traitements : MPH	Âge gestationnel au premier contact, âge maternel, antécédents de fausses couches, tabagisme, médicaments concomitants (c.-à-d. psychotropes, anti-	Aucune indication d'un risque accru de MCM (6/247 (2,4%) exposés vs 12/358 (3,4%) non exposés, p=0,511) ou de malformations cardiaques (2/247 (0,8%) exposés vs 3/358 (0,8%) non exposés, p=0,970)

					inflammatoires non stéroïdiens)	Les sujets utilisant le méthylphénidate ont montré des taux plus élevés de fausses couches et d'interruptions non urgentes, avec des prédicteurs significatifs tels que l'utilisation du méthylphénidate (aHR 1,98; IC à 95% 1,23–3,20; p=0,005) et une fausse couche antérieure (aHR 1,35; IC à 95% 1,18–1,55; p <0,001)
Cohen et coll.	2000-2010	<i>Medicaid Analytic eXtract</i>	U.S., population-based	3 mois avant le premier jour de la LMP Traitements : Amphétamine, dextroamphétamine, méthylphénidate et atomoxétine	Âge, race, région géographique, année d'évaluation, multiparité, gestation multifœtale, consommation d'alcool ou de drogues / abus / dépendance, obésité, problèmes de santé chroniques (inflammatoires, cardiovasculaires, rénaux), indication et gravité des psychostimulants, autres troubles psychiatriques et douloureux, indicateurs pour	Il n'y avait pas de risque accru de malformations congénitales ou de mortalité périnatale Comparé au groupe non exposé, le groupe exposé présentait un risque élevé de prééclampsie (aRR 1,29; IC à 95% 1,11-1,49), de décollement placentaire (aRR 1,13; IC à 95% 0,88-1,44], d'un petit âge gestationnel (aRR 0,91; IC à 95% 0,77-1,07] et de naissances prématurées (aRR 1,06; IC à 95% 0.97-1.16)

					l'intensité d'utilisation des soins de santé ainsi que le co-traitement avec des médicaments psychiatriques et contre la douleur	
Norby et coll.	2006-2014 Devis: Étude de Cohorte populationnelle basé sur les registres	Registre médical des naissances Registre des médicaments prescrits	Sweden, population-based	1 mois avant le premier jour de la LMP Traitements : Méthylphénidate, amphétamine, dexamphétamine, lisdexamfétamine et atomoxétine	Année de naissance, âge de la mère, primiparité, IMC, tabagisme maternel, non-cohabitation avec le père, mère née en dehors des pays nordiques et utilisation d'opioïdes, d'antiépileptiques, de psycholéptiques, d'antidépresseurs, d'alimémazine ou de prométhazine durant la grossesse	Il n'y avait pas de risque accru de malformations congénitales ou de mortalité périnatale Les nouveau-nés exposés durant la grossesse présentaient plus souvent des troubles liés au système nerveux central (aOR, 1,9; IC à 95% 1,1–3,1) et étaient plus souvent prématurés (aOR, 1,3; IC à 95% 1,1–1,6) que les nouveau-nés non exposés
Huybrechts et coll.	2000-2013 Devis: Étude de Cohorte populationnelle	<i>Medicaid Analytic eXtract</i>	Northern Europe, U.S., population-based	90 premiers jours de grossesse Traitements: MPH et ATX	Grossesses exclues présentant des anomalies chromosomiques Âge, race / origine ethnique, année d'accouchement, multiparité, gestations multiples, troubles	Risque de malformations cardiaques : Amphétamines (aRR 1,54; IC à 95% 1,25–1,90) Méthylphénidate (aRR 1,11; IC à 95% 0,91–1,35) Risque pour MCM :

					psychiatriques, troubles médicaux chroniques, médicaments prescrits (psychotropes, antidiabétiques et antihypertenseurs, agents tératogènes présumés ainsi que substituts de médicaments abus ou dépendance)	(aRR 1,28; IC à 95% 0,94–1,74) pour les malformations cardiaques L'analyse de réplication du méthylphénidate à l'aide des données nordiques (n=2 560 069) grossesses a donné un (aRR 1,28; IC à 95% 0,83–1,97) pour les malformations cardiaques Estimation groupée (aRR 1,28; IC à 95% 1,00–1,64)
Anderson et coll.	1998-2011 Devis: Étude Cas-témoins basé sur la population	<i>National Birth Defects Prevention Study (NBDPS)</i>	U.S. population–based	Cas : Naissances vivantes (tous les sites), les mortinaissances (tous les sites sauf NY avant 2000 et NJ) et les terminaisons (tous les sites sauf GA avant 1999, MA avant 2011, NY avant 2000 et NJ). Témoins : Nouveaux nés vivants sans MCM, échantillonnés au hasard dans la	Les nourrissons présentant des troubles monogéniques connus ou des anomalies chromosomiques ont été exclus En raison de la faible puissance statistique, les auteurs n'ont pas été en mesure d'ajuster pour les facteurs de confusion potentiels à l'aide de modèles multivariés	L'utilisation de médicaments pour le TDAH en début de grossesse était plus fréquemment rapportée par les mères de nouveau-nés/foetus atteints de : Gastroschisis (OR 2,9; IC à 95% 1,2-6,9) Omphalocèle (OR 4,0; IC à 95% 1,2-13,6) Anomalies des membres transversaux (OR 3,3; IC à 95% 1,1-9,6) L'utilisation de médicaments pour le TDAH au début de la grossesse était associée à trois

	même région géographique et la même période Traitements : Amphétamine, dextroamphétamine, lisdexamphétamine, méthylphénidate ou atomoxétine	à l'exception de l'âge (<20, ≥ 20 ans) des 12 malformations congénitales sélectionnées
--	---	---

Abréviations : TDAH, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité; GA, âge gestationnel; LMP, dernière période des menstruations; MCM, malformation congénitale majeure; MPH, méthylphénidate; ATX, atomoxétine.

Chapitre 3 – Objectifs du programme de recherche

Cette thèse regroupe trois articles subdivisés en trois volets de recherche présentés ci-dessous.

3.1. Premier volet de recherche – Prévalence et déterminants de l’usage des médicaments pour le TDAH durant la grossesse

Cette première étude a pour objectif général d’évaluer les tendances de la prévalence de l’utilisation des médicaments pour le TDAH à travers le temps chez les femmes enceintes âgées de 15 à 45 ans au Québec. Nous voulions également évaluer les caractéristiques de l’utilisation des médicaments pour le TDAH et identifier les déterminants de l’utilisation de ceux-ci durant la grossesse.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

1. Décrire les tendances de la prévalence de l’utilisation des classes et des types spécifiques de médicaments pour le TDAH à travers le temps chez les femmes enceintes âgées de 15 à 45 ans au Québec. Il est question du premier jour de gestation à la fin de la grossesse;
2. Déterminer les caractéristiques de dosage quotidien en fonction des lignes directrices actuelles;
3. Décrire l’utilisation des différentes classes de médicaments (c.-à-d. monothérapie, bithérapie ou utilisation concomitante);
4. Identifier les déterminants de l’utilisation de ces médicaments durant la grossesse.

3.1.1. Article 1 – Prevalence and Predictors of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use during Pregnancy: Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort. J Pharmacology Research & Perspectives. 2021; Vol 9: 781

L’article issu de cet objectif de recherche a été publié dans le journal *Pharmacology Research & Perspectives*.

3.2. Deuxième volet de recherche – Utilisation de médicaments contre le TDAH durant la grossesse et le risque de TDAH chez les enfants

Considérant la prévalence croissante des diagnostics de TDAH et l'utilisation de médicaments pour ce trouble durant la grossesse, notre objectif général dans cette deuxième étude était de regarder le lien entre l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH et le risque de développement du TDAH chez les enfants indépendamment de l'historique des antécédents maternels de TDAH.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

1. Quantifier le risque de TDAH chez les enfants associé avec l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse par l'intermédiaire d'une analyse de régression de Cox ainsi qu'une analyse de type « sibling » pour prendre les facteurs confondants intrafamiliaux en considération;
2. Quantifier le risque de TDAH selon les différentes classes thérapeutiques des médicaments pour TDAH (c.-à-d. psychostimulants et non stimulants).

3.1.2. Article 2 – Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis. J European Neuropsychopharmacology. 2020;44: 66-78

L'article issu de cet objectif de recherche a été publié dans le *European Neuropsychopharmacology Journal*.

3.3. Troisième volet de recherche – Utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et risque de malformations congénitales majeures parmi les naissances vivantes uniques, les mortinaissances et les avortements induits/planifiés

Le troisième volet de recherche est subdivisé en deux parties. L'objectif général de cette troisième étude était d'une part, épidémiologique et d'autre part, méthodologique. La première partie visait à quantifier l'association entre l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la

grossesse et le risque de malformations congénitales majeures (y compris les malformations spécifiques à certains systèmes ou organes) dans trois cohortes distinctes. La deuxième partie tendait à examiner la qualité méthodologique des études périnatales. Précisément, nous avons évalué l'impact du biais de sélection dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales à l'aide de cohortes d'étude basée sur différents critères d'éligibilité.

Ainsi, nous nous sommes intéressés à l'aspect épidémiologique et méthodologique des études périnatales antérieures dans l'évaluation du risque de malformations congénitales majeures. Nous avons inclus toutes les naissances vivantes uniques à terme, les mortinaissances ainsi que les avortements induits et planifiés afin d'évaluer le risque de malformations congénitales majeures, mais également l'impact d'un biais de sélection potentiel.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

1. Examiner l'association entre l'exposition au premier trimestre aux médicaments pour le TDAH et le risque de MCMs dans trois cohortes distinctes:
Cohorte A – Naissances vivantes à terme (singletons);
Cohorte B – Singletons et mortinaissances;
Cohorte C – Singletons, mortinaissances et avortements induits/planifiés.
2. Évaluer l'impact des critères d'inclusion dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales sur le biais de sélection potentiel;
3. Examiner le risque de MCMs en fonction des classes spécifiques de médicament pour le TDAH.

3.1.3. Article 3 – ADHD medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions: An epidemiological and methodological study within the Quebec Pregnancy Cohort. En révision à Clinical Pharmacology & Therapeutics – CPT, août 2021

L'article issu de cet objectif de recherche est en révision dans le Clinical Pharmacology & Therapeutics journal – CPT, août 2021.

Chapitre 4 – Méthodologie

Le **Chapitre 4** porte sur la méthodologie des trois volets de recherche. Plus précisément, dans ce chapitre, il est question de la description de la base de données des trois volets de recherche, des différentes populations à l'étude, des différentes issues étudiées, des variables de confusion potentielles, des analyses statistiques et des considérations éthiques.

4.1. Méthodologie du programme de recherche

4.1.1. Sources de données des trois volets de recherche – Article 1, 2 et 3

La base de données utilisée dans le cadre de ce projet de recherche est la cohorte des grossesses du Québec (CGQ). Cette dernière a été créée pour étudier l'effet des médicaments pris durant la grossesse. La CGQ est une cohorte prospective basée sur la population qui comprend toutes les données sur les grossesses et les enfants assurés par le régime public d'assurance médicament du Québec entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2009 (78). Cette cohorte est formée par le jumelage de quatre bases de données administratives au Québec : la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ); la Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO); le registre des événements démographiques du Québec (naissances/décès) de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) et le Ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport (MELS) du Québec. L'ensemble des grossesses incluses dans la CGQ sont couvertes par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ au moins 12 mois précédents le premier jour de la gestation et durant la durée de la grossesse.

Sommairement, la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) comprend des informations sur les services médicaux, les procédures et les services pharmaceutiques (nom du médicament, durée, posologie), la base de données de la Maintenance et exploitation de données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) archive les informations sur les admissions à l'hôpital (codes de diagnostic de la Classification internationale des maladies [9^e et 10^e édition; CIM-9, CIM-10], interventions, procédures) et la base de données de l'Institut de la statistique du Québec contient des informations sociodémographiques, des données sur le poids à la naissance et l'âge

gestationnel. Les données contenues dans chaque base de données respectives seront présentées en détail dans la section suivante.

Les données sur les mères et les enfants après la fin de la grossesse sont également collectées. À cet effet, une mise à jour de la cohorte a été effectuée en 2017 pour inclure les données médicales, pharmaceutiques et hospitalières sur les nouvelles grossesses ainsi que les données de suivi pour la mère et les enfants du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2015. À ce jour, la CGQ compte jusqu'à 17 ans de suivi auprès des mères et des enfants. Cette cohorte est un excellent outil pour la recherche pharmacoépidémiologique périnatale.

4.1.1.1. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

La RAMQ est responsable de la gestion des régimes d'assurance maladie et des régimes publics d'assurance médicaments du Québec. Dans le cadre de cette tâche, elle administre l'admissibilité des personnes aux régimes, contrôle la rémunération des professionnels de la santé et facilite l'accès aux services médicaux. La RAMQ offre une couverture médicale à tous les résidents du Québec et une couverture pharmaceutique à 43% de l'ensemble de la population québécoise (bénéficiaires de l'aide sociale, employés qui n'ont pas de couverture médicaments de leur employeur ou de l'employeur de leur conjoint, enfants d'une personne couverte par la RAMQ et personnes âgées de 65 ans ou plus). Il y a 36% des femmes de 15-45 ans couvertes par la RAMQ tandis que le fichier démographique de la RAMQ comprend des informations sur l'âge, le sexe, le code postal de résidence, la date de décès et les dates de couverture par régime d'assurance-médicaments (bénéficiaires de l'aide sociale, employés non couverts par ailleurs et personnes âgées de 65 ans ou plus)(411). Le dossier des services médicaux de la RAMQ contient des informations détaillées sur tous les services médicaux, y compris le diagnostic médical et les codes de procédure, les diagnostics codés selon la Classification internationale des maladies de l'OMS (9^e et 10^e édition; CIM-9, CIM-10) ainsi que la date et le type d'établissements où les actes médicaux ont été pratiqués (99). Les caractéristiques des prestataires de soins de santé sont également incluses. Le dossier médicament d'ordonnance de la RAMQ couvre les renseignements sur tous les médicaments prescrits remplis, le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur, la spécialité du médecin traitant, la pharmacie où l'ordonnance a été servie, le nom

du médicament, le dosage, la formulation, la quantité, la date et la durée de l'ordonnance pour tous les assurés publics. Les données du fichier des médicaments d'ordonnance de la RAMQ ont été validées au préalable et ont démontré une grande fiabilité (412). Bien que les femmes enceintes couvertes par le régime public présentent un niveau socio-économique moins élevé, elles ont été démontrées comparables aux femmes couvertes par une assurance privée quant à leur profil de comorbidités, leur utilisation de médicaments avec et sans ordonnance ainsi que leur utilisation des services de santé, soit les visites médicales et les hospitalisations (411).

4.1.1.2. Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO)

La base de données de MED-ÉCHO contient les données démographiques, administratives et cliniques sur l'ensemble des admissions dans les hôpitaux de soins de courte durée et des inscriptions dans les unités de chirurgie d'un jour au Québec. Ainsi, il est possible d'identifier le profil démographique et clinique d'un patient admis ou inscrit à une chirurgie d'un jour dans les hôpitaux du Québec.

Plus précisément, MED-ÉCHO enregistre toutes les hospitalisations de courte durée dans la province de Québec et recense les diagnostics principaux et secondaires associés à une admission hospitalière. De cette manière, les données sur la durée de la gestation (définie du premier jour de la dernière période menstruelle à la fin de la grossesse validée par échographie), le type de naissance (simple ou multiple) et le poids à la naissance du bébé sont disponibles pour l'étude de la clientèle hospitalière. MED-ÉCHO a été la première base de données administratives au Québec à indiquer l'âge gestationnel exact à la fin de la grossesse, ce qui est un grand avantage pour les études sur l'usage de médicaments pendant la gestation où la détermination du moment de l'exposition est essentielle dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales. Les données sur les diagnostics médicaux, identifiés à l'aide des codes CIM-9 et CIM-10 dans la base MED-ÉCHO ont été validées par l'intermédiaire d'une revue des dossiers patients (413).

Les codes de la CIM-9 sont utilisés pour la codification des diagnostics dans le fichier des services médicaux de MED-ÉCHO jusqu'en avril 2006, alors que les codes CIM-10 sont utilisés dans le fichier de MED-ÉCHO depuis mai 2006.

4.1.1.3. Le registre des événements démographiques de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ)

L'Institut statistique du Québec correspond au registre des événements démographiques. Cet institut est responsable de la gestion des données officielles de population pour l'ensemble du territoire au Québec. L'ISQ fournit des informations démographiques sur la mère, le père et le bébé en plus du poids à la naissance, l'âge gestationnel pour les naissances vivantes et les mortinaissances au Québec. Les informations enregistrées dans la base de données de l'ISQ ont été comparées aux dossiers médicaux et ont été démontrées valides et complètes (414).

4.1.1.4. La base de données du Ministère de l'Éducation du Loisirs et du Sport (MELS)

La base de données du Ministère de l'Éducation du Loisir et du Sport du Québec (MELS) donne un complément d'information sur les consultations de spécialistes en milieu scolaire. Le MELS donne des informations sur l'utilisation des services spécialisés au niveau de l'école primaire tel que le recours à des orthophonistes ou des psychoéducateurs.

4.1.1.5. Jumelage des bases de données

Afin de créer le CGQ, le jumelage entre les bases de données de la RAMQ et de MED-ÉCHO a été réalisé à l'aide d'un identifiant crypté unique pour chaque grossesse (78). Le jumelage entre la RAMQ, l'ISQ et le MELS a été effectué par l'intermédiaire des dates de naissance, des prénoms et des noms de famille des mères et des bébés. L'identifiant crypté unique de chaque patiente est fourni à l'équipe de recherche par la RAMQ. Les femmes enceintes sont identifiées par une visite prénatale à l'aide de la base de données de la RAMQ ou par une intervention médicale liée à la grossesse dans la base de données de la RAMQ ou de MED-ÉCHO (ex : échographie, amniocentèse, interventions liées à un avortement induits, planifié ou spontané, un accouchement, etc.). Dans la CGQ, les femmes sont suivies dès le début de la grossesse; défini comme le premier jour de la dernière période menstruelle confirmée par échographie jusqu'à la fin de la grossesse (accouchement, avortement induits, planifié ou spontané, fausse couche, selon la première éventualité). Le statut du nouveau-né (mortinaissance ou naissance vivante) est

obtenu via la base de données de l'ISQ. Les femmes sont traitées et suivies prospectivement dans le cadre de la gestion habituelle des soins de santé durant et après la grossesse. Les enfants sont suivis de la même manière après la naissance. Les données sur les diagnostics médicaux de malformations congénitales majeures dans les bases de données RAMQ et MED-ÉCHO se sont révélées valides (408, 415).

Malgré la qualité des données disponibles dans la CGQ, la base de données de la RAMQ ne contient pas l'information sur le mode de vie et sur certaines caractéristiques maternelles. Donc, les données sur la consommation d'alcool, de tabac et de caféine, sur l'ethnicité, l'indice de masse corporelle (kg/m^2), l'utilisation de médicaments en vente libre et de plantes médicinales, les grossesses antérieures et les antécédents d'allaitement ne sont pas disponibles. En vue de collecter ces informations manquantes dans les bases de données clinico-administratives, un échantillon de 8 505 grossesses a été sélectionné au hasard parmi l'ensemble des grossesses se terminant par une naissance vivante entre janvier 1998 et décembre 2003. Un questionnaire auto-administré a été envoyé à ces femmes pour recueillir des informations sur les caractéristiques et les variables suivantes : mode de vie, sociodémographiques, poids et taille au début de la grossesse, gain de poids durant la grossesse, utilisation de produits de santé naturels, apport d'acide folique et données sur les antécédents de grossesse. Les informations recueillies avec le questionnaire auto-administré ont été liées aux données de la CGQ à l'aide des numéros d'identification cryptés uniques de chaque grossesse.

En somme, la CGQ a déjà servi pour évaluer les risques et les bénéfices de l'utilisation de certains médicaments durant la grossesse (416-420). Comme mentionné auparavant, Bérard et Laçasse ont démontré la validité de cette cohorte malgré l'inclusion des femmes inscrites au régime public d'assurance médicaments de la RAMQ. Considérant l'accès universel aux soins de santé au Canada, les différences de niveau socio-économique n'affecteraient pas la validité interne des études pharmacoépidémiologiques qui ont recours à ces données.

4.1.2. Article 1 – Prevalence and Predictors of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use during Pregnancy: *Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort.*

4.1.2.1. Rappel des objectifs de recherche

L'objectif primaire consiste à décrire les tendances de la prévalence de l'utilisation des classes et des types spécifiques de médicament pour TDAH chez les femmes enceintes à travers le temps.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer les caractéristiques de dosage quotidien en fonction des lignes directrices actuelles, l'utilisation des différentes classes de médicaments et les déterminants de l'utilisation de ces médicaments durant la grossesse.

4.1.2.2. Devis de l'étude

Dans cette première étude, nous avons utilisé un devis d'étude de cohorte longitudinale basée sur la population des femmes enceintes, du premier jour de gestation à la fin de la grossesse, couvertes par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ de 1998 à 2015 au Québec.

4.1.2.3. Population à l'étude

La population à l'étude comprend toutes les femmes enceintes identifiées dans la CGQ entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2015 qui répondaient aux critères d'éligibilité identifié a priori.

Spécifiquement, nous avons inclus toutes les femmes répondant aux critères d'éligibilité suivants:

- i. Être âgées de 15 à 45 ans à la date d'entrée dans la cohorte définie par le premier jour de gestation d'une naissance, d'un avortement ou d'une fausse couche sont incluses dans l'étude. Il y a approximativement 36% des femmes qui bénéficient du régime public d'assurance médicaments offert par la RAMQ au Québec. La population à l'étude identifié

reflète ainsi la population des femmes québécoises couvertes par le régime public d'assurance médicaments;

- ii. Être continuellement couvertes par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ au moins 12 mois avant le premier jour de gestation et durant la grossesse. En effet, la CGQ contient l'information sur les caractéristiques d'utilisation des médicaments 12 mois avant et durant la grossesse, ce qui nous permet d'identifier toutes les grossesses exposées aux médicaments pour le TDAH dans la période d'étude d'intérêt. De ce fait, puisque les femmes incluses dans cette étude ont un minimum de 12 mois d'information disponible sur les médicaments prescrits avant la grossesse, il est possible d'identifier tous les médicaments qui opèrent comme des facteurs de confusion potentiels.

La date d'entrée dans la cohorte était le premier jour de gestation, défini comme le premier jour de la dernière période menstruelle.

4.1.2.4. Définition de l'exposition

Nous avons collecté les données sur l'exposition à partir des prescriptions pour tous les médicaments d'ordonnance pour le TDAH à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ.

Les femmes étaient considérées comme des utilisatrices de médicaments pour le TDAH si elles avaient rempli au moins une ordonnance durant la grossesse ou rempli une ordonnance avant la grossesse avec une durée chevauchant le premier jour de gestation. Le premier trimestre a été défini jusqu'à 14 semaines complètes de gestation et les deuxièmes/troisièmes trimestres de la semaine 15 de gestation à l'accouchement. Les femmes étaient considérées comme des non-utilisatrices si elles n'avaient aucune prescription remplie pour l'un de ces types de médicaments durant la période d'intérêt.

Les classes et les types spécifiques de médicaments pour le TDAH considérés dans cette étude étaient les psychostimulants (c.-à-d. méthylphénidate, sels mixtes d'amphétamine, lisdexamfétamine et dexamphétamine) et les non stimulants (c.-à-d. atomoxétine, guanfacine). Les codes de l'ATC des médicaments pour le TDAH étudiés sont les suivants : amphétamine (ATC-

N06BA01), atomoxétine (ATC-N06BA09), dexamphétamine (ATC-N06BA02), guanfacine (ATC-C02AC02), lisdexamfetamine (ATC-N06BA12) et méthylphénidate (ATC-N06BA04).

Une variété de prescriptions (par exemple, pour les antidépresseurs, les antibiotiques) a été validée dans la CGQ. L'étude de validation visait à comparer les informations sur les prescriptions identifiées à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ et celles recueillies à partir de questionnaire maternel auto-administré. Les rapports maternels sur prise de médicament durant la grossesse ont montré une très grande validité prédictive positive et négative > 87%.

4.1.2.5. Prévalence de l'utilisation des médicaments pour le TDAH :

La prévalence annuelle de l'utilisation de médicaments pour le TDAH a été calculée pendant toute la période de l'étude entre 1998 et 2015, indépendamment de la présence d'un diagnostic de TDAH. Le numérateur correspond au nombre de femmes ayant au moins une prescription remplie d'un type donné de médicament pour le TDAH au cours d'une année donnée au premier jour de gestation et le dénominateur correspond au nombre total de femmes dans cette même année au premier jour de gestation. La prévalence annuelle de l'utilisation de médicaments pour le TDAH a également été stratifiée en fonction des classes et des types de médicaments pour le TDAH. Le même calcul a été fait pour estimer la prévalence annuelle des médicaments pour le TDAH stratifiée selon les différents trimestres, soit 12 mois avant le premier jour de gestation, pendant le premier trimestre et au deuxième/troisième.

Pour définir l'utilisation en fonction des antécédents familiaux, nous avons calculé la prévalence de l'utilisation de médicaments pour le TDAH chez les femmes qui ont eu au moins une naissance vivante antérieure avec ou sans TDAH. Pour déterminer si le fait d'avoir un enfant diagnostiqué avec un TDAH ou sous traitement a un impact sur l'exposition de la mère aux médicaments pour le TDAH, nous avons limité nos analyses aux femmes qui avaient des enfants uniques âgés d'au moins 4 ans avec au minimum un diagnostic de TDAH selon les codes CIM 9 et CIM-10 (codes CIM-9: 314.0, 314.01, 314.8 et 314.9; codes CIM-10: F90, F90.1, F90.2, F90.8 et F90.9) ou comme ayant remplies une prescription de médicaments pour le TDAH. Le seuil de 4 ans a été choisi, car les enfants peuvent être diagnostiqués dès l'âge de 4 ans selon les directives établies par l'*American Academy of Pediatrics* (119). Étant donné que les enfants âgés en bas de 4 ans sont moins

susceptibles d'avoir un diagnostic de TDAH ou de recevoir un médicament pour le TDAH, cette restriction nous assure que tous les enfants inclus dans la cohorte sont âgés de 4 ans, augmentant ainsi la validité de la mesure de notre exposition et de nos résultats.

4.1.2.6. Caractéristiques posologiques et caractéristiques d'utilisation des médicaments pour le TDAH

D'abord, nous avons étudié les caractéristiques posologiques. Pour chaque prescription de médicament pour le TDAH, la posologie quotidienne a été calculée en divisant le nombre total de pilules reçues par la durée de la prescription, multipliée par la dose équivalente de méthylphénidate. La posologie quotidienne a été comparée à la plage recommandée selon les lignes directrices publiées au Canada (54). La posologie quotidienne pour chaque prescription de TDAH a été classée en trois catégories : posologie optimale, sous-dosage ou surdosage. La posologie optimale était définie par une dose comprise entre la limite inférieure et supérieure de la posologie initiale recommandée par les lignes directrices. Le sous-dosage était défini comme une dose inférieure à la limite de la borne inférieure du dosage recommandé. Le surdosage correspondait à une dose supérieure à celle pouvant être tolérée par la limite posologique.

Étant donné que des doses plus faibles sont souvent prescrites au début de la prise de médicaments, cette pratique clinique peut entraîner une diminution de la dose quotidienne globale (421). Ainsi, nous avons utilisé la limite inférieure de ce qui est recommandé comme seuil minimal d'efficacité de la pharmacothérapie (54). Pour chaque médicament spécifique, le pourcentage de prescriptions avec un dosage optimal a été estimé en divisant le nombre de toutes les ordonnances prescrites de manière optimale selon les lignes directrices par le nombre total de prescriptions pour ce même médicament. Le calcul des ordonnances avec sous-dosage et surdosage pour chaque médicament TDAH a été effectué de la même manière.

Ensuite, nous avons étudié les caractéristiques de l'utilisation de ces médicaments. Plus précisément, nous avons regardé les changements de classes de médicaments dans le traitement du TDAH durant la grossesse. Un changement de classe a été considéré si une femme ayant reçu un médicament appartenant à une classe spécifique ne renouvelle pas sa prescription pour ce médicament ou pour un autre médicament de la même classe, mais reçoit une autre prescription

d'un médicament pour le TDAH d'une classe différente. Parallèlement au changement de classe de médicament, comme certaines femmes avaient plus d'un traitement spécifique au TDAH, nous avons identifié les femmes qui utilisaient ces médicaments pour le TDAH de façon concomitante. Une femme qui recevait des prescriptions de différentes classes de médicaments pour le TDAH à la même date était considérée comme ayant une utilisation concomitante de plus d'une classe de médicament pour le TDAH. Nous avons décelé le pourcentage de femmes qui avaient au moins un passage d'un médicament spécifique à une classe de TDAH à un autre avec un maximum de deux semaines d'intervalle tout au long du suivi. La période de deux semaines entre les ordonnances est définie comme la période de grâce qui représente le temps entre le passage d'une classe de médicament pour le traitement du TDAH à une autre (c.-à-d. psychostimulant, non stimulant).

4.1.2.7. Déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH

Pour évaluer les déterminants potentiels de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse, les variables suivantes ont été prises en considération : les caractéristiques sociodémographiques maternelles, l'état psychiatrique maternel, les affections physiques chroniques et l'utilisation des services de santé.

Les caractéristiques sociodémographiques maternelles mesurées au premier jour de gestation comprenaient l'âge maternel, le lieu de résidence (urbain ou rural) et le type d'assurance maladie (adhérents ou bénéficiaires de l'aide sociale). Les conditions psychiatriques maternelles comprenaient le diagnostic de TDAH pour contrôler l'indication, les troubles de l'humeur et d'anxiété et les autres troubles psychiatriques. Les troubles psychiatriques ont été définis comme la schizophrénie, les troubles schizothymiques et délirants, les troubles de la personnalité et du comportement de l'adulte, les troubles dissociatifs et de conversion, les troubles phobiques, le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble dysthymique, la neurasthénie, le trouble somatoforme, le trouble mental non psychotique non spécifié et la toxicomanie (benzodiazépines, antipsychotiques, autres psychotropes, anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques). Les affections physiques chroniques maternelles comprenaient le diabète chronique (oui/non), l'hypertension chronique (oui/non), l'asthme (oui/non) et le tabagisme

(oui/non). Les troubles psychiatriques maternels et autres affections chroniques ont été identifiés par des codes diagnostics, une hospitalisation avec le diagnostic correspondant selon les codes CIM-9 et CIM-10 ou une prescription remplie de médicaments associés à la condition. Nous avons également examiné les visites/hospitalisations à l'urgence, le nombre d'autres médicaments prescrits, l'utilisation d'acide folique et l'année calendrier pour les changements dans la pratique médicale.

4.1.2.8. Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été effectuées pour les caractéristiques de la population étudiée. Les tests de Student et les tests de χ^2 ont été utilisés pour comparer, respectivement, les variables continues et les variables catégoriques.

Dans l'analyse de la prévalence annuelle de l'utilisation de médicaments, un test de Cochran-Armitage a été fait pour les tendances linéaires. Ce test est utilisé pour vérifier s'il existe une tendance linéaire. Le test de Cochran-Armitage a été effectué pour les analyses de tendance de l'utilisation globale des médicaments ainsi que pour les tendances stratifiées par type de médicaments et par trimestre.

Pour identifier et quantifier les déterminants de l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse, des modèles d'équation d'estimation généralisée (GEE) ont été utilisés, avec la grossesse comme unité d'analyse. Les OR bruts et ajustés avec des IC à 95 % ont été calculés à l'aide de modèles GEE, puisque les femmes pouvaient contribuer à plus d'une grossesse au cours de la période d'étude. Précisément, nous avons utilisé ce modèle d'analyse pour tenir compte de la corrélation entre les grossesses d'une même mère (c'est-à-dire qu'une mère pourrait contribuer à des grossesses multiples dans la base de données au cours d'une année civile différente).

Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives si les IC à 95 % ne chevauchaient pas 1,0 et si $p < 0,05$ pour l'analyse bilatérale. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS (SAS Institute Inc.) version 9.4.

4.1.2.9. Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité éthique à la recherche de l'hôpital Sainte-Justine et par le comité d'accès à l'information du Québec (CAI).

4.1.3. Article 2 – Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis.

4.1.3.1. Rappel des objectifs de recherche

L'objectif primaire de ce volet du programme de recherche est d'évaluer le risque de TDAH chez les enfants associés à une exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH, en tenant compte de l'indication primaire de l'utilisation de ces médicaments, soit le TDAH maternel.

L'objectif secondaire était de quantifier le risque de TDAH selon les différentes classes thérapeutiques des médicaments pour TDAH (c.-à-d. psychostimulants et non stimulants).

4.1.3.2. Devis d'étude

Dans cette deuxième étude, nous avons utilisé un devis de cohorte prospective longitudinale dans une large cohorte de femmes enceintes basée sur la population.

Dans ce devis d'étude de cohorte, nous avons utilisé un modèle de survie et un modèle de type « sibling ». La régression de Cox (modèle à risque proportionnel) en présence de traitement continu dans le temps ou temps-dépendant génère des estimés moins biaisés et raisonnablement plus précis (422, 423). Le rapport de risque estimé représente le rapport ajusté du taux d'incidence. De plus, nous avons mesuré l'importance des prédispositions génétiques et l'impact de l'utilisation d'une analyse de type « sibling » sur les facteurs de risques intrafamiliaux non mesurés.

En somme, notre devis d'étude combine trois approches pour évaluer l'effet de l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et le risque de TDAH chez l'enfant, à savoir une analyse de cohorte conventionnelle, une cohorte restreinte de femmes enceintes atteinte de

TDAH et une analyse de type « sibling » utilisée pour contrôler les facteurs de risque intrafamiliaux et environnementaux.

4.1.3.3. Population à l'étude

Pour créer notre cohorte, toutes les grossesses qui répondaient aux critères d'inclusion ci-dessous ont été incluses dans cette deuxième étude :

Toutes les naissances vivantes singletons à terme (≥ 37 semaines de gestation) entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2012 dont les mères étaient couvertes de façon continue par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ pendant au moins 12 mois avant le premier jour de gestation et durant la grossesse étaient éligibles.

Les enfants devaient avoir au moins 3 ans de suivi et être couverts par le régime d'assurance-médicaments de la RAMQ. Cette durée minimale de suivi a été établie, car les enfants peuvent être diagnostiqués dès l'âge de 3-4 ans selon les lignes directrices CADDRA et de *l'American Academy of Pediatrics* (11, 54). Les diagnostics rapportés avant cet âge sont susceptibles d'être confondu par des comorbidités connexes.

Les critères d'exclusion suivants ont été appliqués :

- i. Toutes les grossesses se terminant par des fausses couches, des avortements planifiés et spontanés durant la période de l'étude.
- ii. Toutes les grossesses exposées à des tératogènes connus sur la base de Briggs et coll. et Kulaga et coll. (89, 424). L'exposition prénatale à des tératogènes est associée à un risque accru d'issues indésirables de grossesses.
- iii. Toutes les grossesses multiples (jumeaux/triplés). En effet, les grossesses multiples constituent un facteur de risque pour le développement du TDAH (425).
- iv. Toutes les naissances vivantes prématurées. Les naissances vivantes prématurées n'ont pas été considérées, car il a été démontré que la prématurité est associée au TDAH (426). Seuls les enfants nés à terme ont été considérés comme la phase critique du

développement neurologique se produisant au cours de la fin du premier et pendant le deuxième/troisième trimestre de la grossesse.

- v. Toutes les naissances avec un diagnostic de malformations congénitales majeures ou d'anomalies chromosomiques ont été exclues, car les anomalies chromosomiques ne sont probablement pas liées au médicament concerné.
- vi. Toutes les naissances vivantes avec un diagnostic du trouble du spectre autistique (TSA). Le TSA montre une comorbidité concomitante élevée avec le TDAH partageant de nombreux symptômes communs. Par conséquent, les enfants TSA n'ont pas été pris en compte dans cette étude afin d'augmenter la validité des résultats (214).

La date d'entrée de la cohorte a été définie comme la date de naissance de l'enfant.

4.1.3.4. Définition de l'exposition

Un enfant était considéré comme exposé durant la grossesse si la mère avait rempli au moins une prescription pour tout type de médicament pour le TDAH pendant la période gestationnelle (*in utero*) ou une prescription remplie avant la grossesse qui chevauchait le premier jour de gestation.

Les données ont été extraites de la base de données des médicaments de la RAMQ. L'exposition *in utero* au TDAH a également été définie selon le trimestre d'utilisation, soit le premier trimestre et le deuxième/troisième trimestre combiné. Le premier trimestre défini comme 0-14 semaines de gestation et le deuxième/troisième trimestre défini comme 15-39 semaines de gestation. Si la mère avait une prescription remplie au premier trimestre et aux deuxièmes/troisièmes trimestres de la grossesse ou une prescription au premier trimestre qui chevauchait le deuxième trimestre de la grossesse, les enfants étaient considérés comme exposés dans les deux périodes. Les traitements spécifiques au TDAH pris en compte dans l'étude étaient les suivants : les psychostimulants (c.-à-d. méthylphénidate, sels mixtes d'amphétamine, lisdexamfétamine et dexamphétamine) et les non stimulants (c.-à-d. atomoxétine, guanfacine). La catégorie de

référence pour toutes les analyses était les enfants qui n'étaient exposés à aucun médicament pour le TDAH pendant la période gestationnelle.

Comme mentionné dans la section **4.1.2.3**, plusieurs ordonnances pour les médicaments ont été validées dans la CGQ. En effet, les rapports maternels sur prise de médicament durant la grossesse ont montré une très grande validité prédictive positive des données sur les médicaments d'ordonnance dans la cohorte 87% (IC à 95% 70% à 100%) et de la validité prédictive négative 92 % (IC à 95% 86% à 98%)(427).

4.1.3.5. Définition de l'issue

Nous avons identifié tous les enfants avec au moins un diagnostic de TDAH selon les codes CIM-9 (314.0, 314.01, 314.8 et 314.9) et les codes CIM-10 (F90, F90.1, F90.2, F90.8 et F90.9) ou comme ayant reçu une prescription remplie d'un médicament pour le TDAH entre la date de naissance et la fin du suivi (année 2015). Les codes diagnostiques ont été identifiés en utilisant le fichier des services médicaux de la RAMQ et le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO.

Les enfants ont été suivis de la naissance jusqu'à la date index définie comme la date de l'événement (c.-à-d. premier diagnostic de TDAH ou première prescription remplie d'un médicament pour le TDAH, selon la première éventualité), la date de décès (censure), fin de la couverture médicamenteuse de la RAMQ ou fin de la période d'étude (31 décembre 2015, censure), mort de l'enfant (censure), selon la première éventualité.

4.1.3.6. Facteurs de risque et variables potentiellement confondantes

Les variables potentiellement confondantes utilisées dans la présente étude ont été sélectionnées à priori en se basant sur la revue de littérature scientifique décrite à la section **2.3.1.3**. Ainsi, les covariables qui ont été considérées dans les analyses statistiques comme des facteurs de confusion potentiels sont les suivantes : caractéristiques de l'enfant, caractéristiques sociodémographiques maternelles, mode de vie maternel, l'état psychiatrique maternel et les conditions physiques chroniques.

- i. Les caractéristiques de l'enfant à l'entrée de la cohorte incluaient le sexe du nouveau-né.

- ii. Les caractéristiques sociodémographiques maternelles qui ont été mesurées au premier jour de gestation comprenaient l'âge de la mère à l'accouchement, l'année de l'accouchement (année civile, pour contrôler le biais de détection), le lieu de résidence (urbain ou rural) et le statut d'assurance maladie (bénéficiaires de l'aide sociale ou adhérent).
- iii. Le mode de vie de la mère comprenait le tabagisme maternel, la dépendance à l'alcool/drogues illicites et le nombre d'autres médicaments prescrits. Toutefois, en raison de la disponibilité de l'information dans la CGQ, nous avons utilisé des proxys pour certaines variables potentiellement confondantes. En effet, nous avons utilisé des proxys tels que les diagnostics pour le tabac, l'alcool et d'autres drogues pour ajuster partiellement ces variables. Les variables du mode de vie ont été mesurées 12 mois avant et durant la grossesse.
- iv. Les troubles psychiatriques maternels représentent des facteurs de risques importants. Les données disponibles suggèrent que le TDAH a une composante génétique sous-jacente (5, 81). Les antécédents maternels de TDAH ont donc été considérés comme notre principale variable de confusion pour traiter la prédisposition génétique du TDAH dans notre étude cohorte. Le TDAH maternel a été défini comme un diagnostic ou une hospitalisation avec le diagnostic correspondant selon les codes CIM-9 (314.0, 314.01, 314.8 et 314.9) et les codes CIM-10 (F90, F90.1, F90.2, F90.8 et F90.9) avant ou durant la grossesse ou une prescription remplie d'un médicament pour le TDAH avant la grossesse. Les troubles psychiatriques maternels comprenaient la dépression, l'anxiété ou le trouble bipolaire. Les antécédents de troubles psychiatriques autres que la dépression, incluaient la schizophrénie, les troubles schizothymiques et délirants, les troubles dissociatifs et de conversion, les troubles phobiques, le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble dysthymique, la neurasthénie, les troubles somatoformes, les troubles de la personnalité et du comportement des adultes et les troubles mentaux non psychotiques, non spécifiés et de dépendance à la drogue.

- v. Les affections chroniques maternelles comprenaient le diabète chronique/gestationnel, l'hypertension chronique/gestationnelle et l'asthme.

À l'aide de la base de données administrative de la RAMQ et de MED-ÉCHO, nous avons identifié chacun des troubles psychiatriques et des affections chroniques mentionnées ci-dessus. Plus exactement, ces variables ont été mesurées 12 mois avant et durant la grossesse en plus d'être identifiées avec les codes diagnostics CIM-9 et CIM-10 du fichier des services médicaux de la RAMQ et de MED-ÉCHO ou par des prescriptions remplies pour un médicament spécifique correspondant à la condition.

4.1.3.7. Analyses statistiques

Pour comparer les caractéristiques de la population à l'étude, des analyses statistiques descriptives ont été réalisées. Nous avons présenté les caractéristiques étudiées en utilisant des tests de Student pour les variables continues et des tests χ^2 pour les variables catégorielles.

Concernant les analyses statistiques principales, cette étude combine deux types d'analyse statistique différents. Une analyse de régression de Cox et une analyse de type « sibling » pour contrôler les facteurs de risque environnementaux génétiques et/ou intrafamiliaux.

D'une part, les rapports de risque bruts et ajustés (HR; aHR, respectivement) avec un IC à 95 % ont été calculés à l'aide des modèles de régression des risques proportionnels de Cox. Nous avons ajusté pour les facteurs de confusion potentiels décrits dans la section **4.1.3.5**. Le modèle de Cox constitue le modèle le plus approprié pour notre question de recherche comparativement au modèle de régression logistique, car ce type de modèle prend en compte les suivis différentiels entre les enfants. Le modèle de Cox a aussi l'avantage d'utiliser toutes les informations disponibles pour chaque sujet, y compris le temps exact à l'événement pour les enfants ayant l'issue et le moment de la fin du suivi (censure) pour les enfants n'ayant pas développé l'issue. L'hypothèse du risque proportionnel a été vérifiée par un test de type « log-rank ». De plus, l'hypothèse a été évaluée à l'aide d'une méthode graphique avec des courbes de survie.

D'autre part, nous avons utilisé une analyse de type « sibling » comme contrôle dans le but d'ajuster les facteurs de risque génétiques/intrafamiliaux et environnementaux qui ne peuvent pas être mesurés dans les analyses de cohorte conventionnelles.

L'analyse de type « sibling » peut contrôler les facteurs liés à la génétique et aux facteurs de confusion du mode de vie qui sont partagés au sein des familles par rapport aux études menées auprès d'individus non apparentés. L'analyse « sibling » utilise la méthode des paires discordantes dans laquelle un enfant exposé est apparié à son frère/sœur non exposé (428). Plus précisément, les estimations de l'association des médicaments pour le TDAH durant la grossesse et de la survenue du TDAH chez les enfants ont été obtenues en utilisant les frères et sœurs de mères qui ont montré une utilisation discordante de médicaments pour le TDAH au cours des grossesses. Par conséquent, nous avons limité les analyses des frères et sœurs aux familles dont les frères et sœurs étaient discordants quant à l'exposition. Le modèle est contrôlé pour les mêmes facteurs de confusion potentiels identifiés dans le modèle de Cox précédent et les facteurs de confusion intrafamiliaux/génétiques et environnementaux liés à la mère (429).

Finalement, plusieurs analyses de sensibilité ont été conduites afin de nous assurer de la robustesse de nos résultats.

4.1.3.8. Considérations éthiques

Les considérations éthiques décrites à la section **4.1.2.8** ont été appliquées dans cette étude selon les mêmes réglementations.

4.1.4. Article 3 – ADHD medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions: *An epidemiological and methodological study within the Quebec Pregnancy Cohort.*

4.1.4.1. Rappel des objectifs de recherche

Les objectifs primaires de ce volet du programme de recherche consistaient à examiner l'association entre l'exposition au premier trimestre aux médicaments pour le TDAH et le risque de MCMs, mais également l'impact des critères d'inclusion dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales sur le biais de sélection potentiel.

L'objectif secondaire était d'examiner le risque de MCMs en fonction des classes spécifiques de médicament pour le TDAH.

4.1.4.2. Devis d'étude

Dans cette troisième étude, nous nous sommes intéressés à l'aspect épidémiologique et méthodologique des études périnatales antérieures dans l'évaluation du risque de malformations congénitales majeures.

Compte tenu des limites méthodologiques relatives aux études antérieures, nous avons réalisé une étude de cohorte incluant tous les enfants à naissance unique à terme, les mortinaissances et les avortements induits et planifiés afin d'évaluer le risque de malformations congénitales majeures et l'impact d'un biais de sélection potentiel dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales. Nous avons utilisé un devis d'étude de cohorte prospective dans lequel nous avons généré trois cohortes distinctes pour répondre à la question de recherche.

4.1.4.3. Population à l'étude

Dans l'objectif de répondre aux volets épidémiologique et méthodologique de notre question de recherche, les grossesses répondant aux critères d'inclusion ci-dessous ont été incluses dans cette troisième étude :

Toutes les grossesses se terminant par une naissance vivante unique, une mortinaissance ou un avortement induit/planifié, étaient éligibles à l'étude. Ces dernières devaient être couvertes de façon continue par le plan de couverture du régime public de la RAMQ pour la dispensation des médicaments au moins 12 mois avant le premier jour de la gestation, durant la grossesse et au moins 12 mois après la naissance du nouveau-né. Cette période de suivi d'au moins 12 mois après la naissance permet de mettre en évidence les malformations congénitales qui ne peuvent pas être diagnostiqués à la naissance et ainsi d'éviter une misclassification des malformations.

Toutes les grossesses répondant aux critères d'exclusion suivants n'ont pas été incluses dans l'étude :

- i. Les grossesses multiples, car ces grossesses représentent un facteur de risque connu de malformations congénitales (430, 431). Les bébés de naissance multiple ont environ deux fois le risque de malformations congénitales (présentes à la naissance), y compris des malformations du tube neural (comme le spina bifida), des malformations gastro-intestinales et cardiaques. Par cela, nous pouvons s'assurer que la population à l'étude est plus homogène.
- ii. Les grossesses se terminant par des avortements spontanés durant la période de l'étude. Les avortements spontanés peuvent résulter de certains virus ou de troubles qui peuvent provoquer des avortements sporadiques ou des fausses couches récurrentes. Ainsi, l'attribution d'une cause pourrait résulter d'une misclassification.
- iii. Les grossesses avec une exposition à des tératogènes connus au cours du premier trimestre (défini comme 0 à 14 semaines complètes de gestation)(89, 424). L'exposition prénatale à des tératogènes est associée à un risque accru d'issues indésirables de grossesses (p.ex. : inhibiteurs de l'angiotensine, anticholinergique, carbamazépine, lithium, phénytoïne, warfarine, etc.)
- iv. Les grossesses résultant avec une naissance atteinte d'une anomalie chromosomique foetale ou d'une malformation congénitale mineure (432). Les grossesses présentant des aberrations chromosomiques ont été exclues, car il est peu probable qu'elles soient liées

à une exposition aux médicaments pour le TDAH. Or, elles surviennent indépendamment du statut d'exposition. De plus, les malformations congénitales mineures n'ont pas été incluses, car le diagnostic est majoritairement du temps subjectif et pourrait être sujet à une misclassification.

- v. Les grossesses n'ayant pas une période de suivi d'au moins 12 mois après l'accouchement. Nous avons pris en compte le diagnostic au cours de la première année de vie des nouveau-nés pour permettre une détection tardive ainsi que les diagnostics de confirmation négatifs. Cette période de suivi nous permet donc d'éviter une misclassification des diagnostics de malformations congénitales.
- vi. Les grossesses dont les naissances n'étaient pas répertoriées dans le fichier des naissances et des décès de l'ISQ.

Les grossesses répondant aux critères d'éligibilité ont été analysées et utilisées pour les trois cohortes individuelles afin d'évaluer l'impact des critères d'éligibilité sur le biais de sélection potentiel. Nous avons créé les trois cohortes suivantes :

Cohorte A – Naissances vivantes à terme (naissances uniques);

Cohorte B – Naissances uniques et mortinaissances;

Cohorte C – Naissances uniques, mortinaissances et avortements induits/planifiés.

La date d'entrée dans la cohorte était le premier jour de gestation défini comme le premier jour de la dernière période menstruelle. La cohorte (A) a été identifiée comme la cohorte de référence en utilisant les critères d'inclusion que nous utiliserions normalement pour mener une telle étude (93, 358, 359).

4.1.4.4. Définition de l'exposition

Nous avons utilisé la base de données des médicaments d'ordonnance de la RAMQ pour évaluer l'exposition aux médicaments pour le TDAH durant la grossesse. L'exposition aux médicaments pour le TDAH a été définie comme au moins une prescription pour tout type de médicaments pour le TDAH au cours du premier trimestre de la grossesse. Chaque grossesse avec

au moins une ordonnance délivrée à tout moment pendant le premier trimestre ou une ordonnance délivrée avant la grossesse qui chevauchait le premier jour de la dernière période menstruelle a été définie comme exposée. Une grossesse était considérée comme exposée au cours du premier trimestre étant donné que l'organogenèse est la période critique du développement du fœtus associée à la plupart des défauts structurels (316).

La liste des médicaments pour le TDAH considérés dans l'étude est les mêmes médicaments que ceux rapportés à la section **4.1.3.3**.

Les analyses primaires ont considéré l'exposition au premier trimestre à l'un des médicaments pour le TDAH inclus dans l'étude. Les analyses secondaires ont considéré trois sous-catégories de groupes d'exposition : l'utilisation de méthylphénidate seul, l'utilisation d'autres psychostimulants et l'utilisation de non stimulants pendant la période d'intérêt. La catégorie de référence a été définie comme les grossesses sans exposition à aucun médicament pour le TDAH du premier jour de gestation à la fin du premier trimestre.

Plusieurs prescriptions de médicaments dans la CGQ ont préalablement été validées telles que mentionnées dans la section **4.1.2.3**.

4.1.4.5. Définition de l'issue

Les malformations congénitales majeures ont été identifiées à partir du fichier médical de la RAMQ et le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO par l'intermédiaire des codes de la Classification internationale des maladies.

Les MCMs diagnostiqués au cours de la première année de vie des nouveau-nés ont été définies selon les codes diagnostiques CIM-9 (740.0–759.9) et CIM-10 (Q000-Q899). Les codes CIM-9 et CIM-10 des MCM ont préalablement été validés par rapport aux dossiers médicaux des patients dans la CGQ avec une validité prédictive positive et négative de 78.1% et de 94.2%, respectivement (408). La validation de l'issue à l'étude diminue la probabilité d'avoir une misclassification potentielle non différentielle qui pourrait biaiser l'estimer vers la valeur nulle.

Les malformations spécifiques aux organes ont été prises en compte et définies conformément au registre européen de surveillance des malformations congénitales (EUROCAT) (433). Les

malformations congénitales majeures spécifiques touchant les différents systèmes du corps humain, tel que défini par l'EUROCAT, sont les suivantes : malformations congénitales du système nerveux central, des yeux, des oreilles, du visage et du cou, du système cardiovasculaire, respiratoire, digestif, musculosquelettique, urinaire et des organes génitaux (433). L'étude de validation qui compare les diagnostics identifiés dans le fichier médical de la RAMQ, le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO et ceux posés par des médecins enregistrés dans les dossiers médicaux des patients a également montré une validité prédictive positive >80 % pour les malformations cardiaques, digestives, urinaires et les fentes labio-palatines (408).

Pour les analyses des associations avec les mortinaissances, nous avons identifié les MCM avec le certificat de décès à partir des données sur les décès du registre des événements démographiques du fichier de l'ISQ. Les certificats de décès étaient soit classés comme une cause liée à une malformation congénitale, soit comme une autre cause de décès.

Pour les analyses des associations avec les avortements induits/planifiés, nous avons catégorisé manuellement les MCMs, car le code de procédure identifié dans le fichier des services médicaux est un avortement pour ce type de grossesse. Par conséquent, nous avons identifié pour chaque avortement les échographies réalisées le mois précédent jusqu'à sept jours avant l'avortement. Si une échographie avait eu lieu pendant cette période et que la grossesse avait abouti à un avortement, la grossesse était classée comme si elle résulte en une MCM; sinon elle était classée comme non-MCM. La gravité des malformations est corrélée avec les taux d'avortement et est plus susceptible d'entraîner un avortement (434).

4.1.4.6. Facteurs de risque et variables potentiellement confondantes

L'ensemble des variables potentiellement confondantes décrites à la section **4.1.3.5** ont été utilisées dans cette étude à l'exception de l'ajout de variables considérées comme des facteurs potentiels de confusion ou de risque de MCMs qui ont été sélectionnés à priori sur la base d'une revue de la littérature décrite à la section **2.3.2.3**.

En plus des variables déjà décrites, nous avons considéré les troubles thyroïdiens et l'épilepsie. En effet, ces comorbidités représentent deux facteurs de risques potentiels de malformations

congénitales. Ces deux variables additionnelles ont été mesurées 12 mois avant le premier jour de gestation et durant le premier trimestre de la grossesse étant donné que l'organogenèse survient pendant cette période.

Sommairement, les caractéristiques maternelles et de style de vie ont été mesurées 12 mois précédents le premier jour de gestation et durant la grossesse. Ces dernières comprenaient le type d'assurance maladie, la région, l'âge de la mère, la dépendance au tabac, l'alcool et l'utilisation de drogue illicite. Les comorbidités maternelles ont également été mesurées au cours des 12 mois précédents le premier jour de gestation et durant la grossesse. Les comorbidités considérées comme facteurs de risque et variables d'ajustement sont l'indication pour la condition, la dépression et l'anxiété, l'hypertension, l'asthme, le diabète, les troubles psychiatriques, l'épilepsie, les troubles thyroïdiens et le nombre d'autres médicaments prescrits. Finalement, l'utilisation des soins de santé a été mesurée au cours des 12 mois précédents le premier jour de gestation : (visites à l'urgence/hospitalisations, visites chez un médecin généraliste/spécialistes) et l'année calendrier au premier jour de gestation.

4.1.4.7. Analyses statistiques

Parmi les cohortes à l'étude A, B et C, nous avons effectué des analyses distinctes pour l'ensemble des MCM et pour chaque malformation spécifique où l'unité d'analyse était la grossesse.

Des analyses descriptives ont été effectuées pour comparer les caractéristiques de la population étudiée. Nous avons utilisé des tests de Student et des tests χ^2 pour les variables continues et catégoriques, respectivement. Des modèles d'équation d'estimation généralisée (GEE) ont été utilisés pour calculer les rapports des cotes bruts et ajustés (aOR) avec des intervalles de confiance à 95 % pour estimer l'association entre les MCMs et l'utilisation de médicaments pour le TDAH au cours du premier trimestre.

Les estimations ont été calculées séparément pour les cohortes A, B et C. Étant donné qu'une femme pouvait être enceinte plus d'une fois au cours de la période d'étude et répondre aux critères d'inclusion pour chaque grossesse, une analyse de type GEE nous a permis de tenir

compte de la corrélation intra-sujet. Les différences étaient considérées comme statistiquement significatives si les IC à 95 % n'incluaient pas la valeur nulle (1,0).

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS (SAS Institute Inc.) version 9.4.

4.1.4.8. Analyses de sensibilité

La robustesse de nos analyses primaires a été testée dans une analyse de sensibilité parmi toutes les cohortes d'étude A, B et C. L'association entre l'exposition aux médicaments pour le TDAH au cours du premier trimestre et le risque de MCM a été réalisée uniquement avec les femmes qui ont rempli deux ordonnances ou plus d'un médicament pour le TDAH. Ainsi, ces femmes étaient considérées comme exposées si ce critère était rempli.

4.1.4.9. Description du volet méthodologique de recherche – Article 3

En raison de limites éthiques évidentes, les essais randomisés contrôlés sur les médicaments durant la grossesse sont extrêmement rares. Conséquemment, la grande majorité des recherches sur la sécurité foetale des médicaments repose sur des études d'observation effectuées après la commercialisation des médicaments et leur utilisation par les femmes enceintes. En règle générale, les chercheurs tentent d'estimer le risque d'issues foetales indésirables dans un groupe exposé par rapport à un groupe non exposé (études de cohorte) ou chez les enfants atteints de malformations congénitales par exemple par rapport aux enfants non atteints (études cas-témoins). Très souvent, ces études évaluent les naissances vivantes uniques avec ou sans mortinaissance, car les données sur les interruptions de grossesse sont généralement limitées et difficiles à recueillir. Les interruptions de grossesse sont définies par une mortinaissance ou un avortement induits/planifiés. En effet, la vaste majorité des études pharmacoépidémiologique sur l'exposition aux médicaments durant la grossesse prennent en compte que les naissances vivantes uniques, mais ne considère pas les mortinaissances ou les avortements induits/planifiés.

La définition des critères d'inclusion, à savoir l'inclusion unique de naissances vivantes simples, pourrait expliquer l'ampleur du risque dans l'étude d'une association périnatale aux médicaments. Effectivement, une étude limitée aux naissances vivantes uniques peut sous-

estimer le risque étudié en raison d'un biais de sélection. En outre, cette étude fournit des preuves quant aux critères d'éligibilité sélectionnés dans les études pharmacoépidémiologique périnatales et le biais de sélection potentiel.

Ainsi, toutes les grossesses répondant aux critères d'éligibilité ont été analysées et utilisées pour les trois cohortes individuelles afin d'évaluer l'impact des critères d'éligibilité sur le biais de sélection potentiel. Tel que mentionné dans la section **4.1.4.2**, les trois cohortes à l'étude sont les suivantes : naissances vivantes uniques (cohorte A), naissances vivantes uniques et mortinaissances (cohorte B), et naissances vivantes uniques, mortinaissances et avortements induits/planifiés (cohorte C). Grâce à cette présente étude, nous pourrions déterminer si les critères d'éligibilité concernant les interruptions de grossesse biaisent les résultats des études portant sur l'exposition du fœtus à des médicaments durant la grossesse. Dans l'affirmative, nous pourrions également reconnaître la direction d'un tel biais et utiliser les résultats comme étude de validation au sein des études pharmacoépidémiologiques périnatales.

4.1.4.10. Considérations éthiques

Les considérations éthiques décrites à la section **4.1.2.8** ont été appliquées dans cette étude également.

Chapitre 5 – Résultats et manuscrits

Les résultats sont présentés sous forme d'article scientifique, où les références se trouvent à la fin de chaque manuscrit.

VOLET 1 :

Manuscrit NO. 1 – **Prevalence and Predictors of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use during Pregnancy: Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort.**

Lemelin M, Boukrhis T, Zhao J, Sheehy O, Bérard A.

VOLET 2 :

Manuscrit NO. 2 – **Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis.**

Lemelin M, Zhao J, Sheehy O, Bérard A.

VOLET 3 :

Manuscrit NO. 3 – **ADHD medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions: An epidemiological and methodological study within the Quebec Pregnancy Cohort.**

Lemelin M, Zhao J, Sheehy O, Bérard A.

La contribution de l'étudiant aux trois manuscrits présentés ci-dessous inclut la revue de la littérature, la conception, l'analyse des données, l'interprétation des résultats, l'écriture et la révision du manuscrit. Les analyses ont été supervisées par Mme Odile Sheehy. L'étudiant aura été encadré par Professeure Anick Bérard.

Ces articles ont été inclus dans la présente thèse avec l'autorisation des coauteurs et de l'éditeur.

MANUSCRIT NO. 1

PREMIER VOLET DE RECHERCHE

DÉCRIRE LA PRÉVALENCE, LES CARACTÉRISTIQUES ET LES DÉTERMINANTS DE L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS POUR LE TDAH CHEZ LES FEMMES ENCEINTES AU QUÉBEC.

ORIGINAL SOURCE CREDIT – European Neuropsychopharmacology Journal

5.1. Article 1 – Prevalence and Predictors of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use during Pregnancy: Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort.

Original Article – Prevalence and determinants of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) medication use during pregnancy: Results from the Quebec Pregnancy/Children cohort

Maxim Lemelin, BSc^{1,2}, Takoua Boukhris, PhD², Jin-Ping Zhao, MD², Odile Sheehy, MSc², and Anick Bérard, PhD^{1,2}

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

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

Corresponding author: Dr. Anick Bérard, PhD, FISPE

Research Center, CHU Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1C5

Tel.: (514) 345-4931 ext. 4363 Fax: (514) 345-2376

Email: anick.berard@umontreal.ca

Principal Investigator statement

The authors confirm that the Principal Investigator and Corresponding Author for this paper is Anick Bérard and she had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Running head: Trends and determinants of ADHD drugs in pregnancy

Keywords: Attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD), pregnancy, methylphenidate, stimulants, nonstimulants, prenatal exposure, prevalence, dosage, Quebec Pregnancy Cohort

Word count: Abstract 259. Text 3564. References 53. Table 2. Figures 3. Supplementary file Tables and Figures 4.

5.1.1. Journal requirements

What is already known

ADHD medication use among pregnant women has increased significantly. There is little information on the most recent prevalence of ADHD medication use in pregnancy and its long-term trends. There is no updated data on dosages and characteristics of ADHD medications, while adverse outcomes following their use has been reported in children.

What this study adds

Previous studies have focused on ADHD medication use in children and adults. This study adds to the literature by reporting on the ADHD medication use in pregnant women according to guideline recommendations, as well as details about determinants of use and dosage.

5.1.2. Abstract

Aims: The use of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) medications has grown over the past decade among pregnant women, but these treatments are not without risk. Updated prevalence of ADHD medication use and whether prescribed dosages follow guidelines are needed. To describe the prevalence of ADHD medication use among pregnant women, dosages and switches, and identify determinants of ADHD medication use.

Method: A population-based longitudinal cohort study within the Quebec Pregnancy/Children Cohort (QPC). Women aged 15–45 years old covered by the RAMQ prescription drug plan for at least 12 months before and during pregnancy from 1998-2015. ADHD medication exposure was assessed before and during pregnancy. We estimated odds ratios (ORs) for determinants of ADHD medication use during pregnancy with generalized estimating equations.

Results: Among 428,505 included pregnant women, 1,130 (0.26%) used ADHD medication. A 14-fold increase in the prevalence of ADHD medication use in pregnant women was observed, from 1998 (0.08%) to 2015 (1.2%). Methylphenidate was the most prevalent medication at 70.1%. ADHD medication fillings were at optimal dosage 91.8% of the time based on guidelines and 18.1% of women switched to another ADHD medication class during gestation. Main determinants of ADHD medication use during pregnancy were psychiatric disorders (aOR 2.19; 95%CI 1.57, 2.96), mood and anxiety disorders (aOR 1.74; 95%CI 1.32, 2.24), and calendar year.

Conclusions: The number of pregnancies exposed to ADHD medications has increased similarly to the increase reported in other countries between 1998 and 2015. In addition to the current literature, the use of ADHD medications during pregnancy is consistent with Canadian guidelines recommendations on dosage.

5.1.3. Introduction

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a heritable neurodevelopmental childhood disorder that often persists into adulthood, with significant functional and psychosocial impairments and high prevalence of psychiatric comorbidities.[1 2] Guidelines recommend pharmacological treatment as the first-line treatment for adult ADHD to manage symptoms and

impairments.[3-5] Treatment may include prescription combination of stimulant and nonstimulant medications.[2 6-9] Untreated ADHD impacts the individual's well-being as well as their psychosocial health, and is associated with important professional and psychosocial outcomes.[10-12] In recent years, there has been a steady increase in ADHD medications use by young adults, including women of childbearing age and during pregnancy.[13-22] This increase has been reported in several countries, including Canada, the UK and the US. In Canada, there was more than a four-fold increase in the prevalence of ADHD medication prescriptions in adults, from 0.32% in 2005 to 1.29% in 2015.[18] In 2015-2016, 4.5% (or 16 millions) of adults in the US used prescription stimulants for the treatment of ADHD.[6 23] Studies indicated that 31-57.9 % of women using stimulants during pregnancy had an ADHD diagnosis,[14 15 24 25] while 30% of women with an ADHD diagnosis used ADHD medication during pregnancy.

A recent study using the U.S. Medicaid data by Huybrechts et al. indicated that major congenital malformation and heart defects may be associated with intrauterine exposure to methylphenidate and amphetamine.[25 26] After adjusting for sociodemographic and psychiatric disorders, the associations lost significance. However, an association between intrauterine methylphenidate exposure and congenital heart defect was still present. Anderson et al. also reported that early pregnancy ADHD medication use was associated with increased risk of specific birth defect.[27] The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported an increased risk in three types of birth defects, namely gastroschisis, omphalocele and transverse limb deficiency; however, the absolute risk of birth defects after early pregnancy ADHD medication use was relatively low.

Previous studies have focused on ADHD medication use in children and in adults, but their use in the context of pregnancy is not well documented.[28] The current study adds to the literature by reporting on the ADHD medication use in pregnant women, while fetal consequences of prenatal exposure is still to be determined. Specifically, we aimed to describe the prevalence and trends over time of ADHD medication use before and during pregnancy, ADHD medication mean dosages by class, and prevalence of medication switches, as well as determinants of ADHD medication use during pregnancy.

5.1.4. Methods

Setting

This study was performed within the Quebec Pregnancy/Children Cohort (QPC).[29] The QPC is an ongoing population-based cohort with prospective data collection on all pregnancies of mothers covered by the Quebec Public Prescription Drug Insurance Plan, from January 1998 to December 2015, in the province of Quebec.[29]

The QPC data sources include the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), MedEcho, Institut de la Statistique du Québec (ISQ), and the Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement Supérieur du Québec (MEES). The medical service database includes (RAMQ: diagnoses, medical procedures, socioeconomic status (SES) of women and prescribers), the Quebec Public Prescription Drug Insurance Database (drug names, start date, dosage, duration), the Hospitalization Archive Database (MedEcho: in-hospital diagnoses and procedures) and the Quebec Statistics Database (ISQ): patients' socio-demographic information, birth weight). For each pregnancy, information was obtained from province-wide databases and linked using unique personal identifiers. The first day of the last menstrual period (first day of gestation: 1DG) was defined using data on gestational age, which was validated against ultrasound measures from patients' charts.[30]

Study Population

All pregnant women identified in the QPC between January 1st, 1998, and December 31st, 2015, who met eligibility criteria were included in the study to describe the time trends of ADHD medication use, regardless of receiving ADHD diagnosis. The date of entry into the cohort was the first day of gestation, defined as the first day of the last menstrual period. We included all women who met the following eligibility criteria: 1) aged between 15 and 45 years old on the first day of gestation 2) continuously covered by the RAMQ prescription drug plan for at least 12 months before the first day of gestation and during pregnancy.

Exposure

We identified prescription fillings for any ADHD medication dispensed to women in the study cohort from the Quebec Public Prescription Drug Insurance database.

Women were considered ADHD medication users if they had filled at least 1 prescription during pregnancy or filled a prescription before pregnancy with duration overlapping the first day of gestation. The first-trimester was defined as up to 14 completed weeks of gestation and the second/third-trimesters from week 15 of gestation to delivery. ADHD class-specific medication considered in this study were stimulants (i.e., methylphenidate, amphetamine mixed salts, lisdexamfetamine, and dexamphetamine), and nonstimulant (i.e., atomoxetine, guanfacine) (see, Supplement Table S1 for codes of all ADHD medications studied). Filled prescriptions for medications in the QPC have been validated against maternal reports of taking the prescribed medication with high positive and negative predictive value $PPV \geq 87\%$ (95% confidence interval (CI) 70%, 100%), and $NPV \geq 92\%$ (95% CI 86%, 98%).[31]

Prevalence of ADHD Medication Use

The annual prevalence of ADHD medication use was calculated where the numerator corresponds to the number of women with at least one prescription filled of a given type of ADHD medication in a particular year on the 1DG, and the denominator corresponds to the total number of women in that particular year on the 1DG. The same calculation was made to estimate the annual prevalence of ADHD medications stratified by trimesters. Cochran-Armitage trend test was used for trend analyses of overall ADHD medication use in pregnancy, as well as those stratified by trimesters. The annual prevalence rate of ADHD medication use was also stratified by class- and type-specific ADHD medications.

In order to define family history use, we calculated the prevalence of ADHD medication use among women who have had at least one prior live birth with or without ADHD. To determine if having a child diagnosed with ADHD or under treatment has any impact on maternal ADHD medication exposure, we restricted our analyses to women who had singleton children aged at least 4 with at least 1 diagnosis of ADHD according to the 9th and 10th edition of the International Classification of Diseases (ICD 9-10) codes (ICD-9 codes: 314.0, 314.01, 314.8, and 314.9; ICD-10 codes: F90, F90.1, F90.2, F90.8, and F90.9) (see, Supplement Table S2) or as having filled 1

prescription for ADHD medications. The 4 years old cut-off was chosen as children can be diagnosed as young as age 4 according to guidelines set by the American Academy of Pediatrics.[3] As children under the age of 4 are less likely to have a diagnosis of ADHD or to receive an ADHD medication, this restriction ensured that all children included in the non-previous live birth cohort would have a minimum of 4 years of age, thereby increasing the validity of our results.

Dosage Characteristics of ADHD Medications

For each dispensed ADHD medication prescription, the daily dosage was calculated by dividing the total number of pills received by the duration of the prescription multiplied by the equivalent methylphenidate dosage. The daily dosage was compared to the recommended range according to published guidelines in Canada.[10] The daily dosage for each ADHD prescription was classified in three categories: optimal dosage, sub-dosage or over-dosage. Optimal dosage was defined by a dose between the lower and upper limit of the starting dosage recommended by the guidelines; sub-dosage is defined as a dose smaller than the lower dosage bound; and over-dosage is defined as a dose higher than the upper dosage bound. Given that lower dosages are often prescribed at the initiation of medication intake, this clinical practice may lead to a decrease in the overall daily dosage.[32] As such, we used the lower range of what is recommended as the minimum threshold of pharmacotherapy efficacy.[10] For a specified ADHD medication, the percentage of prescriptions with optimal dosage was estimated by dividing the number of all prescriptions optimally prescribed according to guidelines by the total number of prescriptions for that particular ADHD medication. The calculation for prescriptions with sub-dosage and over-dosage for each ADHD medication was calculated in the same manner.

Patterns of ADHD Medication Use

We identified the percentage of women who had at least one switch from one ADHD class-specific medication to another with a maximum of two weeks intervals throughout the follow-up. The two-week period between prescriptions is defined as the grace period, which represents the time between switching from one class of drug for the treatment of ADHD to another (i.e., stimulant,

nonstimulant). Along with the medication switch, as some women had add-on ADHD medication, we identified women who used multiple ADHD medications concomitantly.

Determinants of ADHD Medication Use

In order to assess the potential determinants of ADHD medication use in pregnancy, the following variables were considered: maternal sociodemographic characteristics, maternal psychiatric condition/chronic physical conditions, and health services usage. Maternal sociodemographic characteristics measured on the 1DG included maternal age, area of residence (urban or rural), and health insurance types (adherent or welfare recipients). Maternal psychiatric conditions included the diagnosis of ADHD to control for the indication, mood and anxiety disorders, and other psychiatric conditions. Other psychiatric conditions were defined as schizophrenia, schizotypal and delusional disorders, disorders of adult personality and behavior, dissociative and conversion disorders, phobic disorders, obsessive-compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorder, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence (benzodiazepines, antipsychotics, central nervous system stimulants, other psychotropic, anxiolytics, sedatives and hypnotics). Maternal chronic conditions included chronic diabetes (yes/no), chronic hypertension (yes/no), asthma (yes/no), and smoking dependence (yes/no). Maternal psychiatric conditions and other chronic conditions were defined as a medical service claim or hospitalization with the corresponding diagnosis as per the ICD-9 and ICD-10 codes or one filled prescription of related medications, and were identified in the 12 months before the 1DG (see, Supplement Appendix S1). We further considered emergency department visits/hospitalizations, number of other medications and use of folic acid in the 12 months before the 1DG and calendar year for change in practice.

Statistical Analyses

Descriptive analyses were performed for study population characteristics. Annual prevalence of maternal ADHD medication use (overall, class-specific and type-specific) were calculated from 1998 to 2015. The Cochran-Armitage test was used for linear trends. Since women could contribute to more than one pregnancy during the study period, generalized estimating equations (GEE) models were used to estimate crude and adjusted odds ratios (OR) with 95%CI to identify

and quantify determinants of ADHD medication use on the first day of gestation. We used GEE to account for clustering on multiple pregnancies (i.e., a woman could contribute multiple pregnancies to the database in different calendar year). Differences were considered statistically significant if the 95% CIs did not overlap 1.0 and if $P < 0.05$ for two-tailed analysis. Lastly, we performed a sensitivity analysis to measure the prevalence among pregnant women who filled a prescription for ADHD medication during pregnancy only. We identified prescription fillings for any ADHD medication dispensed to women ‘during’ pregnancy only and considered as non-user those who only filled a prescription for an ADHD medication before pregnancy that overlapped the first day of gestation as some of these women might have stopped the medication when planning their pregnancy. All analyses were performed with SAS software (SAS Institute Inc.) version 9.4.

Ethical considerations

This study was approved by the Sainte-Justine’s Hospital Ethical Research Committee. The Quebec “Commission d’Accès à l’Information” authorized database linkages (January 1st, 2020 – #1740 and #2976).

5.1.5. Results

Among 428,505 included pregnant women, 1,130 (0.26%) used ADHD medication during pregnancy, of which 30.7% had a diagnosis of ADHD. The mean (SD) age of the cohort was 28.1 (6.3) years. Pregnant women using ADHD medications were more likely to be urban dwellers, and 29.5% of them were welfare recipients. They were also younger and had more comorbidities, namely diabetes, hypertension, and asthma, compared to non-users. Pregnant women using ADHD medications had also a higher prevalence of mood and anxiety disorder, and were more likely to present other psychiatric disorders. Finally, during-pregnancy ADHD medication users were also more likely to use non-ADHD medications compared to non-ADHD medication users and were more likely to use folic acid. (**Table 1**).

Trends in Prevalence of ADHD Medication Use in Pregnancy

There was a 14-fold increase in the rate of ADHD medication use from 0.08% in 1998 to 1.2% in 2015 ($P<0.01$) (**Figure 1**). There was a 29-fold increase in the rate of ADHD diagnosis from 0.02% in 2000 to 0.6% in 2015 ($P<0.01$) (**Figure 1**). **Figure 2** shows the annual prevalence of ADHD medications stratified by type. Methylphenidate was the most used ADHD medication among all type-specific medication (70.1%). The use of all stimulants (amphetamine, dexamphetamine, lisdexamfetamine, and methylphenidate) and nonstimulants (atomoxetine) ADHD medications during gestation increased over time. On the other hand, the prevalence of ADHD medication use 12 months before pregnancy compared to during pregnancy was higher. Trimester-specific ADHD medication use in women ranged from 0.26 per 100 pregnancies in the first trimester compared to 0.14 per 100 pregnancies in the second/third trimesters ($P<0.01$) (**Figure 3**). When considering stimulant vs non-stimulant ADHD medications, 91.6% of the prescriptions in the 12 months before pregnancy were for stimulants vs. 8.4% for non-stimulants, while 91.1% vs. 8.9% in the first-trimester and 88.3% vs. 11.7% in the second/third trimesters, respectively (**Figure 3**).

In the sensitivity analysis measuring the prevalence among pregnant women who filled a prescription for an ADHD medication during pregnancy only, 1,009 (0.23%) were considered ADHD medication users. Therefore, prevalence of ADHD medication use during pregnancy was consistent with our main analysis.

In women with at least one prior live birth aged ≥ 4 years old, 59.2% of mothers with a child with ADHD diagnosis/treatment were using ADHD medications 12 months before or during pregnancy as compared to 40.8% of mothers whose children had no ADHD diagnosis/treatment from 2002 to 2015 ($P<0.01$) (see, Supplement Table S3).

Dosage Characteristics and Switches

A total of 4,231 filled ADHD medication prescriptions were identified. As shown in **Table 2**, 91.8% of overall ADHD medication prescriptions were at optimal dosage (i.e., prescribed between the lower and upper limit range of dose recommendations according to treatment guidelines), compared to 4.7% and 3.5% for sub-dosage and over-dosage, respectively.

Among all filled ADHD medication prescriptions, nonstimulant atomoxetine had the highest percentage of optimal dosage prescriptions (96.8%), followed by dexamphetamine and

methylphenidate at 90.8 % and 91.2%, respectively (**Table 2**). Nonstimulant atomoxetine had the lowest over-dosage prescriptions (1.1%), while stimulant methylphenidate (Ritalin®) had the highest percentage of over-dosage prescriptions (7.2%) (**Table 2**).

Among ADHD medication users, 81.9% of women had used only one class of ADHD medications, whereas 18.1% of women switched from one class of ADHD medications to another or had concomitant use of another ADHD medication class. Among those women who switched, 84.3% switched from a stimulant to a nonstimulant, 14.5% from nonstimulant to a stimulant and 1.2% had concomitant use.

Determinants of ADHD Medications Use in Pregnancy

Maternal sociodemographic determinants significantly associated with ADHD medication use during pregnancy were maternal age <18 years old (aOR 2.73; 95% CI 2.52, 5.27) and being a recipient of social assistance (aOR 1.28; 95% CI 1.11, 1.48). Determinants related to maternal comorbidities were the indication for the condition, i.e., ADHD, hypertension, and mood and anxiety disorder. Pregnant women with an ADHD diagnosis were also at increased risk of using ADHD medications during pregnancy (aOR 1.49; 95% CI 1.32, 1.68). Hypertension was significantly associated with ADHD medication use in pregnancy (aOR 1.54; 95% CI 1.14, 2.08). Mood and anxiety disorders, as well as other psychiatric disorders were strong determinants of ADHD medication use during pregnancy, with aOR 1.74 (95% CI 1.32, 2.24) and aOR 2.19 (95% CI 1.57, 2.96), respectively.

The number of other medication use in the 12 months before pregnancy was also associated with ADHD medication use in pregnancy (aOR 2.46; 95% CI 1.72, 3.39). Pregnant women were also at increased risk of using ADHD medications during gestation with increasing calendar year (aOR 1.35; 95% CI 1.32, 1.37) (**Table 1**). On the other hand, folic acid intake is associated with lower use of ADHD drugs during pregnancy (aOR 0.47; 95% CI 0.30, 0.74) (**Table 1**).

5.1.6. Discussion

Main Findings

Our findings show an increase trend in ADHD medication use during pregnancy from 1998 to 2015. The prevalence of ADHD medication use in pregnant women was 1.2% in 2015, with stimulants being the most widely used class of ADHD medications. Moreover, ADHD diagnoses tended to increase from 1998 and 2015, which is in line with findings from a number of epidemiological studies: recent studies on ADHD medication prescribing trends in the UK and Canada have reported significant increases in ADHD medication prescriptions.[18 22 28] Similarly, the CDC found that the number of women taking ADHD medications during pregnancy more than doubled from 1998 to 2011.[27] The increase in ADHD medication use in pregnancy could be partially explained by the increase in physician's awareness and better detection of ADHD, but also the persistence of the condition in adulthood.[33] Further, as impairments due to ADHD affect the individual's well-being throughout their lifetime, there is a consequential augmentation in the pharmacological treatment duration.[34 35] Ultimately, this marked growth in the number of prescriptions are raising substantial concerns, as they translate to high prevalence of use during the gestational period.[1 36 37] Hence, it is important to better understand their safety, especially in pregnancy.

Our results highlight that ADHD medications were prescribed according to guidelines in 91.8% of the prescriptions, confirming that prescribers are mainly following recommended guidelines for ADHD.[10 38] Although 4.7% of prescription fillings were sub-dosed, this may be related to a lack of data on safety and efficacy for these medications in pregnancy. Indeed, physicians could be more conservative when it comes to prescribing ADHD medications in pregnant women as prescribing guidelines for over-dosage are inexistent. Moreover, potential side effects of these medications remain unknown. We observed that 18.1% of ADHD medications users switched to another class, of which 85.3% switched from a stimulant to a nonstimulant medication. Based on the prescribing patterns recommendations, these switches are in concordance with the recommended course of therapy:[39] while stimulants are the recommended first-line therapy, they tend to have more side effects compared to nonstimulants. Additionally, most women treated with ADHD medication during pregnancy used only one class of ADHD medication, predominantly the stimulant class, which aligns with other studies reporting stimulants to be the most prescribed medications for ADHD due to a higher pharmacological response than that of

nonstimulants.[40] Furthermore, we report that methylphenidate was the most widely used ADHD medication among our women, which was observed in several studies in non-pregnant women.[41-44] This result is also in line with the current Canadian guidelines for ADHD treatment. Specifically, stimulants, including methylphenidate, are recommended as the first-line pharmacological treatment, whereas nonstimulants such as atomoxetine should be considered as second-line treatments.

The prevalence of ADHD medication use in mothers with a child previously diagnosed with ADHD or treated with ADHD medications was significantly higher compared to mothers with a non-ADHD medication/treatment child, and increased trend in ADHD medication prescribing patterns that is consistent with the literature.[45] In families with history of ADHD, individuals with ADHD are more likely to be under pharmacological therapy, as family and medical history of ADHD are part of the diagnosis procedures.[1] More than half of the women with at least one child with ADHD was using ADHD medications.

Several determinants of ADHD medication use in pregnancy were identified, such as the condition, i.e., ADHD, maternal young age (<18 years old), receipt of social assistance, urban dwellers, emergency department visits/hospitalizations, number of other medications use, and maternal comorbidities, namely, hypertension, asthma, mood and anxiety disorders and other psychiatric disorders. One-third of pregnancies with ADHD medication fills was among women diagnosed with ADHD, which is in concordance with the literature, where studies indicated that approximately 30% of women using stimulants for ADHD during pregnancy had an ADHD diagnosis. Women with mood and anxiety disorders and psychiatric disorders were strong determinants of receiving ADHD medication during pregnancy. As reported in the literature, this result is reassuring as the most frequently reported comorbid psychiatric disorders in patients with ADHD are mood and anxiety, substance use disorders and personality disorders.[46] Not less than 80% of adults with ADHD condition would have at least one comorbid psychiatric disorder.[47 48] This could also be explained by the fact that mothers with ADHD or psychiatric disorders had a more positive attitude towards ADHD pharmacotherapy compared to women with untreated disorders.[49] Physicians were subsequently more likely to prescribe ADHD medication to these women. Inversely, folic acid was a protective determinant of ADHD

medication use. This may be because folic acid use could be an indicator of planned pregnancy, which would also be associated with a better planning of ADHD treatment during pregnancy.[50] Data showing a decrease in ADHD medication use during the second/third trimesters compared to the first-trimester support this hypothesis.

Strengths and Limitations

This study was conducted in a large longitudinal population-based cohort, the QPC, which allowed us to have a substantial sample size of pregnant women exposed to ADHD medications. It is the first study to examine temporal time trends for overall, class-specific and type-specific ADHD medication use and dosage characteristics. Data in the QPC are prospectively recorded with valid and accurate information obtained from prescriptions filled in pharmacy and based on physician diagnoses rather than based on maternal self-reports, therefore limiting recall bias. Gestational age was defined using the first day of the last menstrual period, which was validated with patients' charts and ultrasound measures. Accurate and validated information on the exact 1DG and prescription filling duration during gestation was calculated. Thus, we could precisely estimate prevalence rates of ADHD medication use in pregnancy.

Despite these strengths, our study has some limitations. It may be argued that prescription filling data do not reflect actual use of these medications. However, a study previously performed by our research team showed a high validity between medication use in pregnancy and dispensation data within the QPC (PPVs and NPVs were high for all drug classes during pregnancy $\geq 80\%$).[31] The validation of prescriptions against maternal declarations of taking the medication prescribed in the QPC was strong. It has also been reported previously that prescription claims database in the Quebec Province may represent one of the most accurate source of medications dispensed to individuals.[31 51 52] As some of these women might have filled their prescription when planning their pregnancy, we performed a sensitivity analysis defining as non-users those who had only filled an ADHD medication prescription before pregnancy with duration overlapping the first day of pregnancy. Hence, all ADHD prescription fillings were filled during pregnancy. Prescribed folic acid intake during pregnancy is based on prescription claims corresponding to a 5 mg dose; however, folic acid is also available over-the-counter below 5 mg. In fact, folic acid

users may have been misclassified; however, considering the protective effect of the folic acid, misclassification may have resulted in a more protective estimate. As the information about lifestyles in the Quebec administrative databases is lacking, we used diagnosis of tobacco dependence to take this determinant into consideration for smoking status. The QPC exclusively includes data on all pregnancies of women covered by the public drug insurance plan in Quebec (RAMQ), which may consist of women of lower socioeconomic status insured for their medications. Pregnant women with private drug insurance may have different prevalence and time trends as ADHD is more prevalent among adults of low SES. However, this is not a reason for a higher representation of the low SES as Berard and Lacasse have previously shown that these women were comparable to the general population of Quebec in terms of health status and medication use, which is reassuring.[53]

5.1.7. Conclusion

In this large population-based cohort study among pregnant women, the estimated prevalence of ADHD medication use in pregnancy was 1.2% in 2015, representing a significant increase in prevalence from 1998. Stimulants were also shown to be the most widely used class of ADHD medications. Specifically, this increase is mainly driven by methylphenidate. Independently from the main indication, several determinants such as mood and anxiety disorder, and other psychiatric disorders were associated with ADHD medication use in pregnancy. While fetal consequences of prenatal exposure are still to be determined, an increasing number of pregnant women are taking ADHD medications. Furthermore, the consequences of untreated ADHD on mother and newborn need to be considered.

5.1.8. Acknowledgments

Anick Bérard is the holder of a *Fonds de Recherche du Québec - Santé* (FRQS) Research Chair on Medications and Pregnancy. The *Fondation du CHU Sainte-Justine*, Research Center, CHU Sainte-Justine, the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal, and the *Réseau Québécois de Recherche sur les médicaments (RQRM)*.

Disclosure of Interests

The authors have no conflicts of interest to declare that are directly or relevant to the content of this study.

Contribution to authorship

Maxim Lemelin (ML), Takoua Boukrhis (TB), Jin-Ping Zhao (JPZ), Odile Sheehy (OS), Anick Bérard (AB)

Study concept and planning: ML, TB, JPZ, OS, AB. Acquisition of data: AB, OS. Statistical analyses: ML. Interpretation of data: ML, TB, JPZ, OS, AB. Drafting of manuscript: ML, JPZ, OS, AB. Critical revision and approval of the final manuscript: ML, TB, JPZ, OS, AB.

Funding/Support

This work was supported by the Fonds de recherche du Québec–Santé (FRQS) (grant number 30962) granted to Anick Bérard and by an FRQS doctoral award granted to Maxim Lemelin.

Role of the Funder/Sponsor

The funding sources had no role in the design or conduct of the study; in the collection, management, analysis, and interpretation of the data; in the preparation, review, or approval of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication.

Data availability

No additional data are available. The linkages between administrative databases were approved by the Ethics Committee of Ste-Justine's Hospital. The Commission d'accès à l'information (CAI) of Quebec gave the authorization for the acquisition of the data necessary for the creation of the QPC.

5.1.9. References

1. Stuhec M, Locatelli I, Svab V. Trends in attention-deficit/hyperactivity disorder drug consumption in children and adolescents in Slovenia from 2001 to 2012: a drug use study from a national perspective. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2015;25(3):254-9 doi: 10.1089/cap.2014.0071[published Online First: Epub Date] |.
2. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 2019;56:14-34 doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.11.001[published Online First: Epub Date] |.
3. Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;128(5):1007-22 doi: 10.1542/peds.2011-2654[published Online First: Epub Date] |.
4. Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28(3):179-203 doi: 10.1177/0269881113519509[published Online First: Epub Date] |.
5. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC psychiatry* 2010;10:67 doi: 10.1186/1471-244x-10-67[published Online First: Epub Date] |.
6. Compton WM, Han B, Blanco C, Johnson K, Jones CM. Prevalence and Correlates of Prescription Stimulant Use, Misuse, Use Disorders, and Motivations for Misuse Among Adults in the United States. *Am J Psychiatry* 2018;175(8):741-55 doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17091048[published Online First: Epub Date] |.
7. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol* 2017;31(5):519-52 doi: 10.1177/0269881117699361[published Online First: Epub Date] |.

8. National Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)

Copyright (c) NICE 2018., 2018.

9. Baker AS, Freeman MP. Management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018;45(3):495-509 doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.010[published Online First: Epub Date]].

10. Wilens TE. Does the medicating ADHD increase or decrease the risk for later substance abuse? *Braz J Psychiatry* 2003;25(3):127-8 doi: 10.1590/s1516-44462003000300001[published Online First: Epub Date]].

11. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry* 2000;48(1):9-20 doi: 10.1016/s0006-3223(00)00889-1[published Online First: Epub Date]].

12. Eddy LD, Jones HA, Snipes D, Karjane N, Svikis D. Associations Between ADHD Symptoms and Occupational, Interpersonal, and Daily Life Impairments Among Pregnant Women. *J Atten Disord* 2019;23(9):976-84 doi: 10.1177/1087054716685839[published Online First: Epub Date]].

13. Louik C, Kerr S, Kelley KE, Mitchell AA. Increasing use of ADHD medications in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(2):218-20 doi: 10.1002/pds.3742[published Online First: Epub Date]].

14. Haervig KB, Mortensen LH, Hansen AV, Strandberg-Larsen K. Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(5):526-33 doi: 10.1002/pds.3600[published Online First: Epub Date]].

15. Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:242 doi: 10.1186/1471-2393-14-242[published Online First: Epub Date]].

16. Leong C, Raymond C, Chateau D, et al. Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry* 2017;62(8):543-50 doi: 10.1177/0706743717711168[published Online First: Epub Date]].
17. Anderson KN, Ailes EC, Danielson M, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication Prescription Claims Among Privately Insured Women Aged 15-44 Years - United States, 2003-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(2):66-70 doi: 10.15585/mmwr.mm6702a3[published Online First: Epub Date]].
18. Morkem R, Patten S, Queenan J, Barber D. Recent Trends in the Prescribing of ADHD Medications in Canadian Primary Care. *J Atten Disord* 2017;1087054717720719 doi: 10.1177/1087054717720719[published Online First: Epub Date]].
19. Besag FM. ADHD treatment and pregnancy. *Drug Saf* 2014;37(6):397-408 doi: 10.1007/s40264-014-0168-5[published Online First: Epub Date]].
20. Freeman MP. ADHD and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2014;171(7):723-8 doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13050680[published Online First: Epub Date]].
21. Ornoy A. Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Pregnancy and Lactation. *Pharm Res* 2018;35(3):46 doi: 10.1007/s11095-017-2323-z[published Online First: Epub Date]].
22. Raman SR, Man KKC, Bahmanyar S, et al. Trends in attention-deficit hyperactivity disorder medication use: a retrospective observational study using population-based databases. *The lancet. Psychiatry* 2018;5(10):824-35 doi: 10.1016/s2215-0366(18)30293-1[published Online First: Epub Date]].
23. Faraone SV, Rostain AL, Montano CB, Mason O, Antshel KM, Newcorn JH. Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59(1):100-12 doi: 10.1016/j.jaac.2019.06.012[published Online First: Epub Date]].

24. Cohen JM, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, et al. Placental Complications Associated With Psychostimulant Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;130(6):1192-201 doi: 10.1097/AOG.0000000000002362[published Online First: Epub Date]].
25. Huybrechts KF, Broms G, Christensen LB, et al. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry* 2018;75(2):167-75 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3644[published Online First: Epub Date]].
26. Cooper WO. Shedding Light on the Risks of Methylphenidate and Amphetamine in Pregnancy. *JAMA Psychiatry* 2018;75(2):127-28 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3882[published Online First: Epub Date]].
27. Anderson KN, Dutton AC, Broussard CS, et al. ADHD Medication Use During Pregnancy and Risk for Selected Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study, 1998-2011. *J Atten Disord* 2018;1087054718759753 doi: 10.1177/1087054718759753[published Online First: Epub Date]].
28. Renoux C, Shin JY, Dell'Aniello S, Fergusson E, Suissa S. Prescribing trends of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in UK primary care, 1995-2015. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(3):858-68 doi: 10.1111/bcp.13000[published Online First: Epub Date]].
29. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One* 2014;9(4):e93870 doi: 10.1371/journal.pone.0093870[published Online First: Epub Date]].
30. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(4):345-53 doi: 10.1002/pds.1558[published Online First: Epub Date]].
31. Zhao JP, Sheehy O, Gorgui J, Berard A. Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth defects research* 2017;109(6):423-31 doi: 10.1002/bdra.23604[published Online First: Epub Date]].

32. Kolar D, Keller A, Golfinopoulos M, Cumyn L, Syer C, Hechtman L. Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2008;4(2):389-403 doi: 10.2147/ndt.s6985[published Online First: Epub Date] | .
33. Sibley MH, Swanson JM, Arnold LE, et al. Defining ADHD symptom persistence in adulthood: optimizing sensitivity and specificity. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2017;58(6):655-62 doi: 10.1111/jcpp.12620[published Online First: Epub Date] | .
34. Abbas S, Ihle P, Adler JB, et al. Psychopharmacological Prescriptions in Children and Adolescents in Germany. *Deutsches Arzteblatt international* 2016;113(22-23):396-403 doi: 10.3238/arztebl.2016.0396[published Online First: Epub Date] | .
35. Wong IC, Asherson P, Bilbow A, et al. Cessation of attention deficit hyperactivity disorder drugs in the young (CADDY)--a pharmacoepidemiological and qualitative study. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2009;13(50):iii-iv, ix-xi, 1-120 doi: 10.3310/hta13490[published Online First: Epub Date] | .
36. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr* 2012;12:78 doi: 10.1186/1471-2431-12-78[published Online First: Epub Date] | .
37. Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2013;23(7):432-9 doi: 10.1089/cap.2012.0111[published Online First: Epub Date] | .
38. Gorman DA, Gardner DM, Murphy AL, et al. Canadian guidelines on pharmacotherapy for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, or conduct disorder. *Can J Psychiatry* 2015;60(2):62-76 doi: 10.1177/070674371506000204[published Online First: Epub Date] | .

39. Stevens JR, Wilens TE, Stern TA. Using stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical approaches and challenges. *The primary care companion for CNS disorders* 2013;15(2) doi: 10.4088/PCC.12f01472[published Online First: Epub Date]].
40. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(5):456-63 doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.043[published Online First: Epub Date]].
41. Krull KR. Krull, K. R. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications (M. Augustyn, Ed). UpToDate 2016.
42. Santosh P. Stimulant medication to treat attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ* 2017;358:j2945 doi: 10.1136/bmj.j2945[published Online First: Epub Date]].
43. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005;115(6):e749-57 doi: 10.1542/peds.2004-2560[published Online First: Epub Date]].
44. Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, et al. Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. *Psychology research and behavior management* 2014;7:223-49 doi: 10.2147/prbm.S47013[published Online First: Epub Date]].
45. Adesman AR. The Diagnosis and Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Pediatric Patients. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* 2001;3(2):66-77 doi: 10.4088/pcc.v03n0204[published Online First: Epub Date]].
46. Deberdt W, Thome J, Lebrec J, et al. Prevalence of ADHD in nonpsychotic adult psychiatric care (ADPSYC): A multinational cross-sectional study in Europe. *BMC psychiatry* 2015;15:242 doi: 10.1186/s12888-015-0624-5[published Online First: Epub Date]].
47. Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord J Psychiatry* 2006;60(1):38-43 doi: 10.1080/08039480500520665[published Online First: Epub Date]].

48. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257(7):371-7 doi: 10.1007/s00406-007-0712-8[published Online First: Epub Date]].
49. Yamamoto A, McCormick MC, Burris HH. Disparities in antidepressant use in pregnancy. *Journal of Perinatology* 2015;35(4):246-51 doi: 10.1038/jp.2014.197[published Online First: Epub Date]].
50. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, et al. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition* 2006;84(5):1134-41 doi: 10.1093/ajcn/84.5.1134[published Online First: Epub Date]].
51. Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *Jama* 1998;279(18):1458-62
52. De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology* 1999;60(1):33-6 doi: 10.1002/(sici)1096-9926(199907)60:1<33::Aid-tera9>3.0.Co;2-x[published Online First: Epub Date]].
53. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique* 2009;16(2):e360-9

5.1.10. Tables

Table 1. Determinants of ADHD medication use on the first day of gestation

Variables	Users of ADHD Medication (n=1130)	Nonusers of ADHD Medication (n=427 375)	Crude OR (95% CI)	Ajusted OR (95% CI) ^a
Characteristics – On the first day of gestation				
Maternal age, n (%)				
<18	110 (9.7)	11 118 (2.6)	3.40 (2.62, 4.41)	2.73 (2.52, 5.27)
18-24	384 (34.0)	126 936 (29.6)	Ref.	Ref.
25-34	503 (44.5)	221 356 (51.8)	1.00 (0.85, 1.17)	0.72 (0.62, 0.84)
≥35	133 (11.8)	68 505 (16.9)	0.93 (0.75, 1.16)	0.52 (0.41, 0.66)
Welfare recipient, n (%)	471 (41.7)	111 675 (26.1)	1.82 (1.59, 2.10)	1.28 (1.11, 1.48)
Urban dwellers, n (%)	942 (83.4)	361 205 (84.5)	1.09 (0.91, 1.30)	1.02 (0.85, 1.23)
Maternal comorbidities in the year before the first day of gestation				
Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) ^b , n (%)	347 (30.7)	4 278 (1.1)	1.54 (1.39, 1.74)	1.49 (1.32, 1.68)
Mood and anxiety disorder ^c , n (%)	432 (38.2)	45 662 (10.7)	2.95 (2.41, 3.57)	1.74 (1.32, 2.24)
Other psychiatric disorders ^{d,e} , n (%)	221 (19.6)	11 143 (2.6)	2.45 (1.20, 3.98)	2.19 (1.57, 2.96)
Diabetes ^f , n (%)	35 (3.1)	11 463 (2.7)	1.32 (0.95, 1.83)	0.76 (0.53, 1.09)
Hypertension ^f , n (%)	63 (5.6)	10 677 (2.5)	2.17 (1.63, 2.88)	1.54 (1.14, 2.08)
Asthma ^f , n (%)	244 (21.6)	46 570 (10.9)	2.00 (1.70, 2.35)	1.27 (1.07, 1.50)
Tobacco dependence, n (%)	16 (1.4)	834 (0.2)	4.97 (2.54, 9.74)	1.12 (0.66, 1.92)
Folic acid use in the year before the first day of gestation and in first trimester				
Folic acid, n (%)	21 (1.9)	6455 (1.6)	0.98 (0.57, 1.63)	0.47 (0.30, 0.74)
Health services usage in the year before the first day of gestation				
Number medications used other than use for maternal comorbidities, n (%)				
0	76 (6.7)	126 485 (29.6)	Ref.	Ref.
1, 2	313 (27.7)	150 432 (35.2)	2.99 (2.39, 3.74)	2.46 (1.72, 3.39)
3–5	356 (31.5)	105 868 (24.8)	4.62 (3.69, 5.78)	4.47 (3.49, 5.73)
≥6	385 (34.1)	44 590 (10.4)	10.4 (8.30, 13.2)	7.14 (5.48, 9.31)

Emergency visit/hospitalisation, n (%)	department	616 (54.5)	147 956 (34.6)	1.96 (1.75, 2.20)	0.89 (0.78, 1.02)
Calendar year on the first day of gestation, n (%)					
Calendar time (year)		NA	NA	1.30 (1.28, 1.33)	1.35 (1.32, 1.37)

Abbreviations: ADHD, Attention Deficit Disorder with or without Hyperactivity; SD, standard deviation; ^aAdjusted for all variables included in the table. ^bBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes or prescription filled for ADHD. ^cBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes ICD-9 296.0, 300.4, 309, 311.0. ^dschizophrenia, schizotypal and delusional disorders, disorders of adult personality and behavior, dissociative and conversion disorders, phobic disorders, obsessive-compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorder, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence (benzodiazepines, antipsychotics, central nervous system stimulants, other psychotropic, anxiolytics, sedatives and hypnotics, and other central nervous system stimulants). ^eBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescription filled for medications. ^fBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescription filled for diabetes, hypertension and asthma medications.

Table 2. Dosage characteristics of ADHD medications during the gestational period.

ADHD medication^{a,b}	Range per day according to published guidelines^c	Optimal dosage^d n (%)	Sub-dosage^e n (%)	Overdosage^f n (%)
Overall ADHD medication		3 884 (91.8)	199 (4.7)	148 (3.5)
ADHD Stimulants				
Amphetmamine salts	5mg-40mg	211 (91.5)	3 (4.1)	5 (4.4)
Dexamphetamine	Tablet: 5mg-40mg; Spansule:10mg-40mg	337 (90.8)	14 (6.1)	19 (3.1)
Lisdexamphetamine	20mg-60mg	169 (91.7)	11 (6.5)	3 (1.8)
<i>Overall Methylphenidate</i>		2723 (91.2)	139 (2.8)	104 (4.0)
Methylphenidate HCL (Concerta ®)	5mg-90mg	915 (92.1)	61 (3.9)	37 (4.1)
Methylphenidate HCL (Biphentin ®)	10mg-80mg	854 (94.3)	53 (1.8)	28 (3.9)
Ritalin ®	20mg-60mg	740 (87.3)	16 (5.5)	21 (7.2)
<i>Generic medication</i>				
PMS-Methylphenidate ®	5mg-60mg	132 (93.6)	4 (3.8)	10 (2.6)
Novo-Methylphenidate ®	18mg-72mg; 18mg-90mg	82 (96.2)	5 (1.1)	8 (2.7)
ADHD Nonstimulants				
Atomoxetine	40mg-100mg	346 (96.8)	12 (2.1)	17 (1.1)

Abbreviations: HCL, chlorydrate; ^aADHD, attention deficit with or without hyperactivity. ^bDoses are from product monographs. CADDRA recommendation. ^cCanadian attention deficit hyperactivity disorder resource alliance (CADDRA): Canadian ADHD practice guidelines [Internet]. 3rd ed. Toronto: CADDRA, 2011. Available from: <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf> ; https://caddra.ca/pdfs/Medication_Chart_English_QUEBEC.pdf ; National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion <http://www.cdc.gov/growthcharts>. ^dOptimal dosage was defined by a dose between the lower and upper limit of the starting dosage recommended by the guidelines. ^eSub-dosage is defined as a dose smaller than the lower dosage bound. ^fOver-dosage is defined as a dose higher than the upper dosage bound

5.1.11. Figures

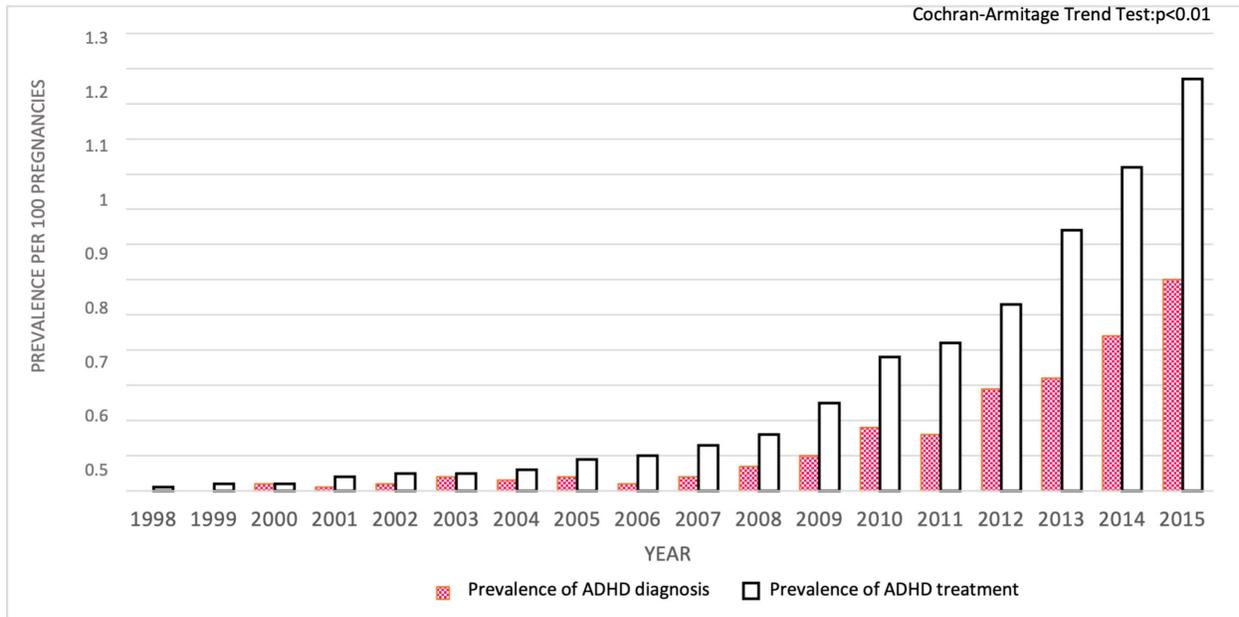


Figure 1. Annual prevalence of gestational attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) medication use and ADHD diagnoses in Quebec Pregnancy/Children Cohort from 1998 to 2015

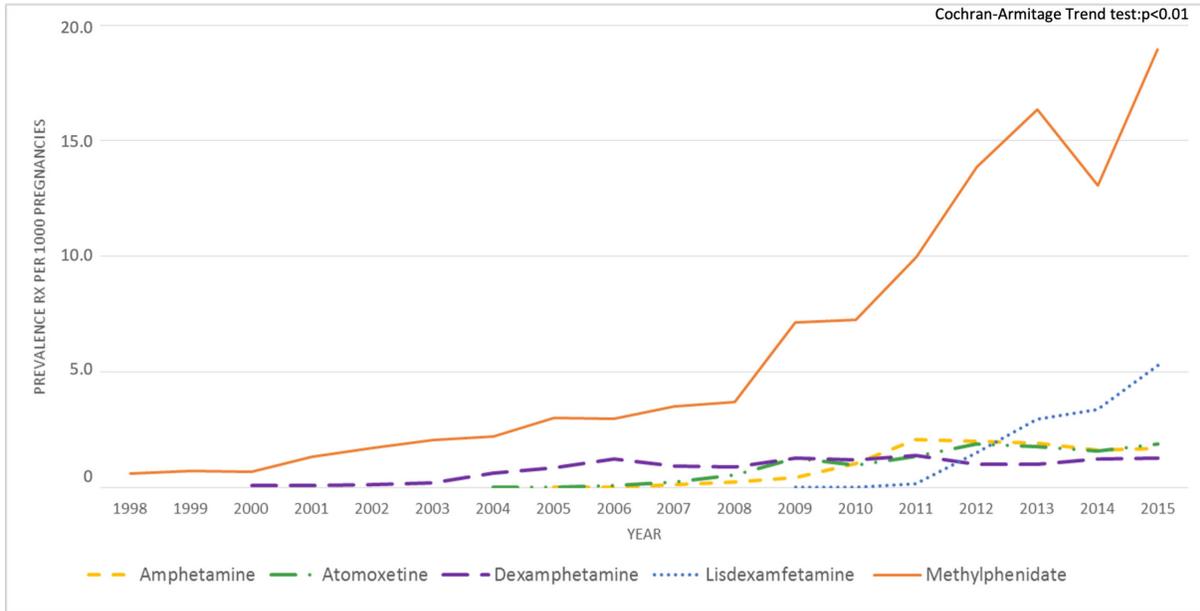
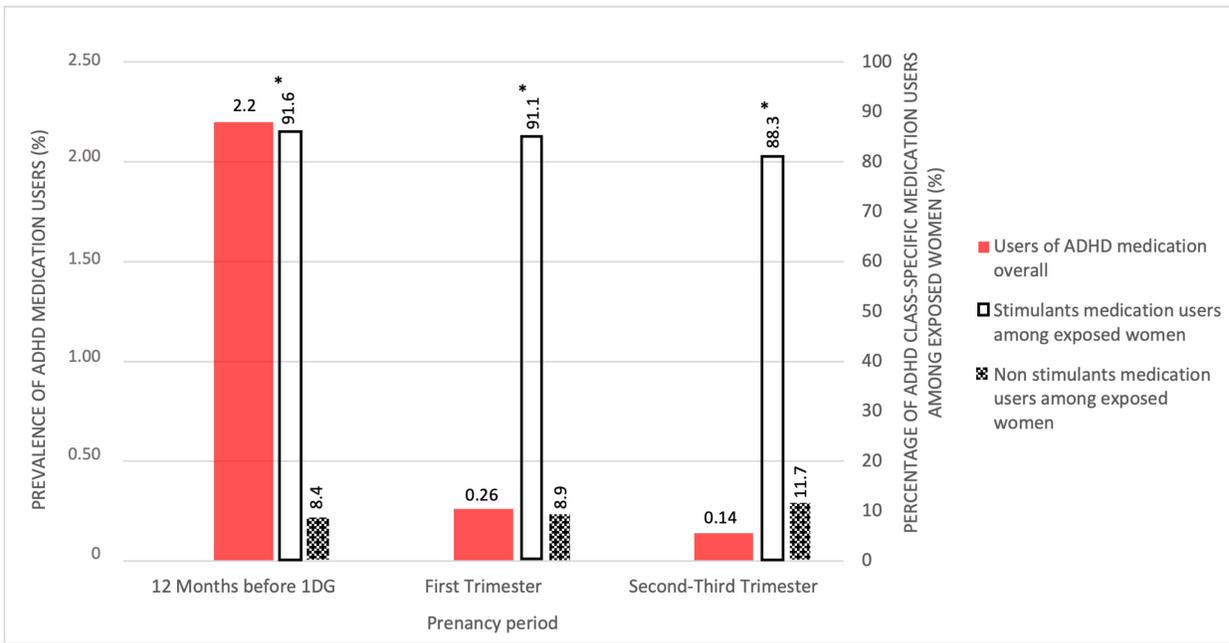


Figure 2. Annual prevalence of use of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) medications by class in women in Quebec Pregnancy/Children Cohort from 1998 to 2015



* Prevalence of class-specific stimulants and nonstimulant use among ADHD medication users by pregnancy period

Figure 3. Prevalence of gestational attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)

5.1.12. Supplemental material

Table S1. ADHD type-specific medications and ATC codes

Table S2. International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for ADHD

Table S3. Prevalence of maternal ADHD medications use by with or without children having ADHD.

Appendix S1. List of diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10) and medication used for the identification of maternal comorbidities.

Additional information about the manuscript submitted

Table S1. ADHD class- and type-specific medications

ADHD class-specific medications	Generic Drug name	ATC codes
Stimulants	Amphetamine	N06BA01
	Dexamphetamine	N06BA02
	Lisdexamfetamine	N06BA12
	Methylphenidate	N06BA04
Nonstimulants	Atomoxetine	N06BA09
	Guanfacine	C02AC02

Abbreviation: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification

Table S2. International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for ADHD

ICD-9 Codes

Code	Description
314.0	Attention Deficit Disorder, predominantly inattentive type (if only sufficient symptoms for inattention have been met)
314.01	Attention Deficit Disorder, predominantly hyperactive-impulsive type (if only sufficient symptoms of hyperactivity-impulsivity have been met) or Attention Deficit Disorder, Combined type (if sufficient symptoms of both inattention and hyperactivity-impulsivity have been met)
314.8	Attention Deficit Disorder, residual type
314.9	Attention Deficit Disorder Not Otherwise Specified (for individuals with prominent symptoms of inattention or hyperactivity-impulsivity who do not meet the full criteria)

ICD-10 Codes

Code	Description
F90	Attention-deficit hyperactivity disorders
F90.0	Attention-deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type
F90.1	Attention-deficit hyperactivity disorder, predominantly hyperactive type
F90.2	Attention-deficit hyperactivity disorder, combined type
F90.8	Attention-deficit hyperactivity disorder, other type
F90.9	Attention-deficit hyperactivity disorder, unspecified type

Table S3. Prevalence of maternal ADHD medications use by with or without children having ADHD.

Variables	Users of ADHD Medication^a (n=367)	Number of women with children aged ≥ 4 years old (n=799)	ADHD <u>medication</u> use on 1DG/during Pregnancy^a (%)
Women with children ≥ 4 years old			
Women with children <u>with</u> ADHD ^{a, b}	132	223	59.20 %
Women with children <u>without</u> ADHD ^{a, b}	235	576	40.80 %

Abbreviations: ADHD, Attention Deficit Disorder with or without Hyperactivity. ^aBased on prescription filled for ADHD during pregnancy

^bBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes ICD-9 296.0, 300.4, 309, 311.0 or prescription filled for ADHD.

eAppendix S1. List of diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10) and medication used for the identification of maternal comorbidities.

Hypertension

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 401.0-405.9, 642.0-642.9 and 796.2

ICD-10 codes: I100, I101, I150, I151, I152, I158, I159, O10, O11, O12, O13, O14, O15 and O16

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Clonidine	10751
Methyldopa	6136
Hydralazine	4524
Minoxidil	41564
Doxazosine	45625
Prazosin	37742
Terazosin	45520
Acebutolol	45463
Atenolol	43670 - 46325 - 46315
Bisoprolol	47355
Carvedilol	47199 - 46319
Labetalol	45243
Metoprolol	38275 - 46763 - 46780
Nadolol	40563
Oxprenolol	42162
Pindolol	39016
Pindolol-HCTZ	45408
Propranolol	8229
Sotalol	44866
Timolol	38314

Amlodipine	47006
Felodipine	45624
Nifedipine	42708 - 46388 - 46469
Nifedipine-AAS	47751
Nimodipine	45532
Diltiazem	43228 - 47247
Cilazapril	47056
Cilazapril-HCTZ	47320
Spironolactone	9100 - 46572
Ethacrynique	3562
Furosemide	4173
Amiloride	41759
Amiloride-HCTZ	41772
Hydrochlorothiazide	4537
Chlorthalidone	1976
Indapamide	43397
Metolazone	19440
Amiloride-HCTZ	41772
Spironolactone-HCTZ	38158
Triamterene-HCTZ	38197
Triamterene	9763
Aliskirene	47706
Aliskirene-HCTZ	47823

Diabetes

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 250.0-250.9, 271.4 and 790.2

ICD-10 codes: E10-E14 and R73

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Metformin	5824 - 47208
Glucagon	4238
Chlorpropamide	1937
Glyburid	4264
Tolbutamide	9672 - 15184
Gliclazide	46056 - 47329
Glimepiride	46799 - 47427
Acarbose	46300 - 47151
Pioglitazone	46678 - 47392
Rosiglitazone	47371 - 46642
Rosiglitazone/Metformin	46862
Rosiglitazone/Glimepiride	47652
Nateglinide	46810
Repaglinide	47357 - 46568
Saxagliptine	47817
Sitagliptine	47715
Sitagliptine/Metformin	47807 - 47832
Insulin aspart	46798 - 47424
Insulin aspart/ Insulin aspart protamine	
Insulin glulisine	47749
Insulin isophane bio-synthetic	44164
Insulin lispro	46322 - 47206
Insulin crystal zinc bio-synthetic	44489
Insulin crystal zinc and isophane bio-synthetic	45531
Insulin aspart/insulin aspart protamine	47615

Insulin detemir	47586
Insulin glargine	47536
Insulin lispro/insulin lispro protamine	47426
Insulin globine zinc	4823
Insulin sulfate	4888
Insulin crystal zinc (porc)	18296
Insulin protamine zinc (beef)	18309
Insulin protamine zinc (porc)	18322
Insulin isophane (porc)	18335
Insulin isophane (beef)	18348
Insulin slow release (beef and porc)	39120
Insulin isophane (beef and porc)	39133
Insulin protamine zinc (beef and porc)	39146
Insulin semi-slow release (beef and porc)	39159
Insulin ultra-slow release (beef and porc)	39172
Insulin crystal zinc (beef and porc)	39185
Insulin isophane (beef)*	39458
Insulin protamine zinc (beef)*	39484
Insulin protamine zinc (porc)*	39497
Insulin crystal zinc (beef)*	39523
Insulin slow release (porc)	41655
Insulin crystal zinc (porc)/ insulin isophane (porc)	43033
Insulin crystal zinc (beef)	43735
Insulin isophane semi-biosynthetic of human sequence	44151
Insulin slow release semi-biosynthetic of human sequence	44476
Insulin crystal zinc semi-biosynthetic of human sequence	44502
Insulin ultraslow release semi-biosynthetic of human sequence	44996

Insulins isophane and crystal zinc semi-biosynthetic of human sequence	45405
Insulin slow release biosynthetic of human sequence	45415
Insulin ultraslow release biosynthetic of human sequence	45483
Insulins isophane and crystal zinc biosynthetic of human sequence	45511
Insulins crystal zinc and isophane semi-biosynthetic of human sequence	45534
Insulin crystal zinc (beef and porc)	46536
Insulin isophane (beef and porc)	46537
Insulin slow release (beef and porc)	46538
Insulin isophane(human)/ insulin injectable(human)	46592
Insulin isophane (human)	46602
Insulin injectable (human)	46603
Insulin lispro/insulin isophane (human)	46607
Insulin crystal zinc (porc)*	47004
Insulin lispro/ insulin lispro protamine	47426

Asthma

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 493.0, 493.1, 493.3-493.9

ICD-10 codes: E10-E14 and R73

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Aminophylline	364, 46428
Beclomethasone	780
Budesonide	45499
Budesonide/ formoterol	47428, 46800
Sodium Chromoglycate	39419, 47315
Disodium cromoglycate	2223
Epinephrine	3380

Epinephrine	3406
Epinephrine racemic	3419
Fenoterol	38548
Flunisolide	38730
Fluticasone	47050, 46435
Formoterol	47231
Formoterol	47271, 46430
Formoterol / budesonide	47428
Ipratropium (bromide)	43124, 46640
Ipratropium (bromide)/ salbutamol (sulfate)	47186, 46302
Isoproterenol (chlorhydrate)	5083
Isoproterenol (chlorhydrate)/ phenylephrine (bitartrate)	5096
Isoproterenol (chlorhydrate)/ phenylephrine (chlorhydrate)	5109
Isoproterenol (sulfate)	5070
Ketotifen (fumarate)	45555, 46752
Sodium Montelukast	47303, 47302, 46467
Sodium Nedocromil	47033, 45563, 46463
Orciprenaline (sulfate)	6721
Oxtriphylline	43475
Pirbuterol (acetate)	47153, 46299
Procaterol hemihydrate (chlorhydrate)	45547
Salbutamol	10530
Salbutamol (sulfate)	33634, 46737
Salmeterol (xinafoate)/fluticasone (propionate)	47335, 46597
Salmeterol (xinafoate)	47112, 46247
Terbutaline (sulfate)	34180
Theophylline	9464, 46847, 9490,

Theophylline/dextrose	44944
Triamcinolone (acetonide)	9737
Zafirlukast	47266, 46401
Ciclesonide	47626
Momethason	45581
Momethason/Formeterol	
Zolair	

Mood and anxiety disorders, and Other Psychiatric disorders¹

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 296, 309, 311, 300.0 and 300.4

ICD-10 codes: F30, F31, F32, F33, F34, F38, F39, F40, F41 and F43

Medication	generic	codes:	Quebec generic code
Generic name			
Citalopram			46543 - 47317
Escitalopram			47553
Fluoxetine			45504
Fluvoxamine			45633
Paroxetine			46164 - 47061
Sertraline			45630
Duloxetine			47714
Venlafaxine			46244 - 47118
Isocarboxazid			5018
Phenelzine			7280
Tranlycypromine			9698
Amitriptyline			442 - 429 - 46836
Amoxapine			43696
Clomipramine			14781

Desipramine	2522
Doxepin	3198
Imipramine	4784
Maprotiline	37443
Nortriptyline	46835 - 6578
Protriptyline	8294
Trimipramine	9906
Bupropion	46435 - 47285
Buspirone	45609
Maprotiline	37443
Mirtazapine	46744 - 47408
Trazodone	43137
Moclobemide	46427 - 47005
L-tryptophane	42058
Nefazodone	46235 - 47093

Abbreviations: ICD, International Classification of Diseases.

Maternal psychiatric disorders other than depression – Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (ICD-9 codes: 2950-2959; ICD-10 codes: F20-F29), disorders of adult personality and behaviour (ICD-9 codes: 3011-3019; ICD-10 codes: F60-F69), dissociative and conversion disorders (ICD9 codes: 300.1, ICD-10 codes: F44), phobic Disorders (ICD-9 codes: 300.3; ICD-10 codes : F40), obsessive compulsive disorder (ICD-9 codes: 300.4; ICD-10 codes: F42), dysthymic disorder (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes : F34.1), neurasthenia (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes : F48.8), somatoform disorder (ICD-9 codes: 300.8; ICD-10 codes : F45), unspecified nonpsychotic mental disorder (ICD-9 codes: 300.9; ICD-10 codes: F48.9), and drug dependence (ICD-9 codes: 304; ICD-10 codes: F11, F12, F13, F14, F15, F16, F19); Rx (AHFS codes): benzodiazepines(28:24:08), antipsychotics (28:16:08), central nervous system stimulants (28:20:00), other psychotropic(28:28:00), anxiolytics, sedatives and hypnotics (28:24:92), and other central nervous system stimulants (28:92:00).

MANUSCRIT NO. 2

SECOND VOLET DE RECHERCHE

ÉVALUER LE RISQUE DE TDAH CHEZ LES ENFANTS ASSOCIÉ À UNE EXPOSITION IN UTERO AUX MÉDICAMENTS POUR LE TDAH, EN TENANT COMPTE DE L'INDICATION PRIMAIRE DE L'UTILISATION DE CES MÉDICAMENTS

ORIGINAL SOURCE CREDIT – Pharmacology Research & Perspectives Journal

5.2. Article 2 – Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis.

Original Article – Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis

Maxim Lemelin, BSc^{1, 2}, Odile Sheehy, MSc², Jin-Ping Zhao, MD², and Anick Bérard, PhD^{1, 2}

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

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

Corresponding author: Anick Bérard, PhD FISPE

Faculty of Pharmacy, University of Montreal

CHU Sainte-Justine, Research Center

3175, Chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5

Tel: (514) 345-4931 ext. 4363 Fax: (514) 345-4801 E-mail: anick.berard@umontreal.ca

Word count:

Abstract **250** Text **4663** References **60** Tables and Figures **7** Supplementary Table and Figures **11**

Keywords: Attention deficit with or without hyperactivity disorders (ADHD), children, ADHD medication use during pregnancy, pregnancy, Quebec Pregnancy Cohort, sibling analyses.

5.2.1. Abstract

Attention deficit with hyperactivity disorder (ADHD) medications in pregnancy would be associated with ADHD in children, however, estimates can be confounded by genetic predispositions and environmental factors related to the mother-child pair. We aim to quantify the risk of ADHD in children associated with ADHD medication exposures during pregnancy. A prospective cohort study and sibling analysis conducted within The Quebec Pregnancy/Child Cohort (QPC). All full-term singleton live births covered by the provincial prescription drug insurance in Quebec from 1998 to 2015 were included. ADHD medication exposure during pregnancy was defined according to trimester of use and class-specific medication. ADHD in children was defined as having at least one diagnosis or one prescription filled for an ADHD medication. Cox proportional hazards regression models were used to calculate crude and adjusted hazard ratios (aHR) with 95% confidence intervals (CIs) in the overall cohort, the sub-cohort and the sibling analysis. Of 166,047 full-term singleton live births included, 25,454 (15.3%) had ADHD. In the overall cohort, maternal exposure to ADHD medication during pregnancy was associated with ADHD in children (aHR= 1.96, 95% CI 1.22-3.15). In the ADHD pregnant women sub-cohort (aHR= 1.56; 95% CI 0.93-2.62) and the sibling control analysis (aHR= 1.14; 95% CI 0.62-1.98), ADHD medications during pregnancy was not associated with an increased risk of ADHD in children. Our findings suggest that in utero exposure to ADHD medications was not associated with an increased risk of ADHD in children. This suggests that the association is due to genetic and/or family environmental factors.

5.2.2. Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental condition characterised by inappropriate and impairing inattention, with or without hyperactivity, and impulsivity. (McCarthy et al., 2012) ADHD is the most common childhood neurodevelopmental psychiatric disorder.(Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007; Willcutt, 2012) In 60% of those with ADHD, the symptoms may persist into adulthood.(Peasgood et al., 2016; Sibley et al., 2017) Both childhood- and adult-onset ADHD has become growing public health concerns in the general population. Stimulants including methylphenidate and amphetamine are recommended as first-

line treatments in adults with ADHD in Canada,(Willcutt, 2012) and other countries.((NICE), 2018; Baker & Freeman, 2018; Kooij et al., 2019; McAllister-Williams et al., 2017)

There is a steady increase in the use of ADHD medications by adults, including women of childbearing age and during pregnancy.(Anderson, Ailes, et al., 2018; Besag, 2014; Freeman, 2014; Haervig, Mortensen, Hansen, & Strandberg-Larsen, 2014; Leong et al., 2017; Louik, Kerr, Kelley, & Mitchell, 2015; Morkem, Patten, Queenan, & Barber, 2017; Ornoy, 2018) In Canada, there was more than a four-fold increase in the prevalence of ADHD medication prescriptions in adults from 0.32% in 2005 to 1.29% in 2015.(Morkem et al., 2017)

Stimulants, acting as a reuptake blocker of dopamine and norepinephrine, increase the bioavailability of these amines in the synaptic cleft, reducing the core symptoms of ADHD.(del Campo et al., 2013)

Recently, Huybrechts et al. found a 28% increase in the risk of cardiac malformations associated with intrauterine methylphenidate exposure.(Cooper, 2018; Huybrechts et al., 2018) Anderson et al. also reported that early pregnancy ADHD medication use was associated with increased risk of specific congenital heart defects.(Anderson, Dutton, et al., 2018) Higher rates of ADHD have been observed among children who had high prenatal methamphetamine exposure and thus born to addicted mothers.(Smith et al., 2015) A higher proportion of these mothers generally also abused other drugs such as cigarettes and alcohol.

There is no data on the potential long-term effect of in-utero ADHD medication use on the occurrence of ADHD in the offspring. Although ADHD etiology remains unclear, underlying genetic factors and environmental risk factors (e.g. lower socioeconomic status, and medication use) are likely involved in the development of ADHD.(Nikolas & Burt, 2010; Thapar, Cooper, Eyre, & Langley, 2013)

ADHD medication continuation or discontinuation during pregnancy carries risk. Untreated maternal ADHD can result in risk-taking such as individual's well-being, anxiety and psychosocial health which may potentially place the mother and child in risk. There is also an association between ADHD and substance misuse, which may put the fetus and infants at additional risk.(Wilens, 2003) We therefore aimed to evaluate the risk of ADHD in children associated with

overall, class-specific, and type-specific exposure to in-utero ADHD medications, taking into account maternal ADHD, in a large population-based cohort of pregnant women.

5.2.3. Experimental procedures

Setting

This study was performed within a population-based cohort using data from the Quebec Pregnancy/Child Cohort (QPC). The QPC is described in Berard and Sheehy.(Berard & Sheehy, 2014) Specifically, the QPC is a longitudinal population-based cohort with data on all pregnancies of mothers covered by the provincial prescription drug insurance in Quebec and their children from January 1, 1998, and December 31, 2015. Data on mothers and children after the end of pregnancy are also recorded prospectively.

The QPC data sources for this study included the medical service database (RAMQ: diagnoses, medical procedures, socioeconomic status (SES) of women and prescribers), the Quebec Public Prescription Drug Insurance Database (drug names, start date, dosage, duration), the Hospitalisation Archive Database (MedEcho: in-hospital diagnoses and procedures, gestational age) and the Quebec Statistics Database (Institut de la statistique du Québec (ISQ): patient socio-demographic information, birth weight, gestational age). Individual pregnancy information is linked by a unique encrypted identifier. The QPC is built by identifying all pregnancies in the RAMQ and MedEcho databases. The first day of the last menstrual period is defined as the first day of the last menstrual period (1DG) using data on gestational age, which was validated from patients' charts and confirmed by ultrasound measures.(Vilain, Otis, Forget, & Blais, 2008) Prospective follow-up was available from 1 year before the first day of gestation (1DG), during pregnancy and until December 2015.

Study Population

We identified all full-term (≥ 37 weeks of gestation) singleton liveborns with at least 3 years of follow-up, and whose mothers were covered by the RAMQ drug plan for at least 12 months before and during pregnancy were eligible for this study. This was established as children can be

diagnosed as young as age 4, ("ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents," 2011) according to guidelines set by the American Academy of Pediatrics. Spontaneous and planned abortions, pregnancies exposed to known teratogens based on Briggs et al (Briggs GG) and Kulaga et al (Kulaga, Zargarzadeh, & Berard, 2009), multiple pregnancies (twins/triplets), preterm live births and singletons with autism spectrum disorder (ASD) were excluded. We further excluded children resulting in major malformations and newborn diagnoses of chromosomal abnormalities. Prenatal exposure to teratogens increases the risk of developing ADHD and chromosomal abnormalities are likely not related to the drug of interest. Only full-term children were considered as the critical phase of neurodevelopment occurs in the first and in the second/third-trimesters of pregnancy. Preterm live births were not considered as prematurity has been shown to be associated with ADHD. ASD shows high concurrent comorbidity with ADHD sharing many common symptoms. Hence, ASD children were not considered in this study in order to increase the validity of our results. The cohort entry date was defined as the date of birth of the child.

Exposure

A child was considered exposed if ADHD medications were used during pregnancy. A pregnancy was considered exposed if the mother had filled at least 1 prescription for any type of ADHD medication from the last menstrual period (LMP) until the index date. Women with a prescription filled for ADHD medication before becoming pregnant with a duration overlapping the LMP were also considered to be exposed during pregnancy; data was retrieved from the RAMQ prescription drug database and in utero ADHD exposure was also defined according to trimester of use. The first-trimester (defined as 0-14 gestational weeks (GA)), second/third-trimesters as 15-39 GA. If the mother had a prescription filled in the first-trimester and second/third-trimesters of pregnancy or a prescription in the first-trimester that overlapped the second-trimester of pregnancy, children were considered exposed in both time-window.

Data on prescription fillings for ADHD medications were validated against maternal reports, which are more reliable than data on medication prescribing in medical charts; the positive predictive value (PPV) of prescription drugs data in the cohort was found to be at least 87% (95%

CI 70% to 100%), and the negative predictive value (NPV) was at least 92% (95% CI 86% to 98%).(J.-P. Zhao, Sheehy, Gorgui, & Bérard, 2017) In order to explore exposure timing during pregnancy, ADHD medication exposure was also defined according to trimester of use, specifically, first trimester and the second and third trimesters together. ADHD class-specific treatment considered in the study were stimulants (i.e. methylphenidate, amphetamine mixed salts, lisdexamfetamine, and dexamphetamine), and nonstimulant (i.e. atomoxetine, guanfacine) (eTable 1 in the Supplement). The reference category for all analyses was children who were not exposed in utero to any ADHD medication.

Outcome and follow-up

ADHD was defined as children with at least 1 diagnosis of ADHD according to 9th and 10th edition of the International Classification of Diseases (ICD 9-10) (ICD-9 (314.0, 314.01, 314.8, and 314.9) or ICD-10 codes (F90, F90.1, F90.2, F90.8, and F90.9)) codes or as having 1 prescription filled for ADHD medications from birth until the end of the follow-up (eTable 2 in the Supplement).

Children were followed from birth until the index date defined as the date of the event (i.e. first ADHD diagnosis or first ADHD prescription filled, whichever occurred first), death, end of RAMQ medication coverage, or the end of the study period (December 31, 2015), whichever occurred first.

Covariates

Covariates considered as potential confounders were maternal sociodemographic characteristics, maternal psychiatric condition and chronic physical conditions, and child characteristics. Child characteristics at cohort entry included newborn gender. Maternal sociodemographic characteristics included maternal age at delivery, year of delivery (calendar year, to control for detection bias), area of residence (urban or rural) and health insurance status (welfare recipients or adherent). Maternal lifestyle included tobacco, alcohol, other drug dependence and number of other medication use. (eTable 3 in the Supplement)

Available evidence suggests that ADHD has an underlying genetic component.(Faraone, Biederman, & Monuteaux, 2000; Thapar et al., 2013),(Huybrechts et al., 2018) Maternal history of ADHD was therefore considered as our main confounding variable to address genetic predisposition of ADHD. Maternal ADHD was defined as a diagnosis or hospitalization with the corresponding diagnosis according to ICD-9/ICD-10 codes (ICD-9 (314.0, 314.01, 314.8, and 314.9) or ICD-10 codes (F90, F90.1, F90.2, F90.8, and F90.9)) before or during pregnancy or 1 prescription filled for ADHD medications before pregnancy using Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System codes (eTable 1). Maternal psychiatric conditions included depression, anxiety, or bipolar disorder, and other psychiatric conditions (eAppendix in the supplement). Other maternal chronic conditions included chronic/gestational diabetes (yes/no), chronic/gestational hypertension (yes/no) and asthma (yes/no). Maternal lifestyle included diagnosis of tobacco (yes/no), alcohol (yes/no), and other drug dependencies (yes/no) and number of other medication use. Previous conditions were defined as a medical service claim or hospitalization with the corresponding diagnosis as per the ICD-9/ICD-10 or one prescription filled of related disease-specific medications (eAppendix in the Supplement). Maternal psychiatric conditions, lifestyle and chronic conditions were identified 12 months before and during pregnancy.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were calculated to present the study population characteristics using t-tests for continuous variables and χ^2 tests for categorical variables. Crude and adjusted hazard ratios (HRs; aHRs, respectively) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated using Cox proportional hazards regression models in the overall cohort of pregnant women and in a sub-cohort of ADHD pregnant women. The proportional hazard assumption was verified with a log-rank test. In addition, the assumption was evaluated using graphical method with estimated log-minus-log survival curves. The multivariate models were adjusted for the potential confounders listed above.

We then performed a sibling control analysis using discordant-pair method in which an exposed child is matched to their unexposed sibling.(Donovan & Susser, 2011) Estimates for the

association of ADHD medication during pregnancy and the occurrence of ADHD in children were obtained using siblings of mothers who showed discordant use of ADHD medication across pregnancies. Mothers were eligible to participate in the cohort if they delivered more than once during their follow-up time since their entry into the cohort, therefore contribute siblings to the cohort. Furthermore, we restricted the sibling analyses to families with siblings who were discordant on exposure. Hence, the estimate shows the association between ADHD medication use during pregnancy and ADHD in children. The Cox regression model in the sibling analysis is controlled for the same potential confounders identified in the previous model, variant genetic and environmental confounders related to the mother.(Gilman, Gardener, & Buka, 2008)

Sensitivity Analysis

We conducted sensitivity analyses to test the robustness of our results in the overall cohort. Specifically, we restricted the study population to only children with an ADHD diagnosis confirmed by a psychiatrist or a neurologist regardless of ADHD prescriptions filled. Moreover, we used the E-value proposed by VanderWeele and Ding to measure the robustness of the association between ADHD medication use during pregnancy and ADHD in children for unmeasured or unadjusted confounding in the overall cohort analysis.(VanderWeele & Ding, 2017) The E-value is linked to causal evidence in observational studies that can be confounded by unmeasured covariates. A sensitivity analysis was performed to measure the potential impact of exposure misclassification by defining ADHD exposure as ADHD medication fillings ‘during’ pregnancy only, and as unexposed those who only filled an ADHD medication before pregnancy with duration overlapping the first day of pregnancy. Furthermore, we included the exposure as a continuous variable to take into account time-varying exposure. We included the time-varying variable as the percentage of days exposed during pregnancy overall and by trimester. Calculation for the percentage of days exposed was done as follows: number of days exposed divided by the duration of the pregnancy. Lastly, given that a woman could be pregnant several times during the study period, we analyzed the data where each woman could only contribute one pregnancy. This way, within-subject correlation is considered as each woman in the cohort contributed to only

one pregnancy. Differences were considered statistically significant if the 95% CIs did not include the null value 1.0 and $P < 0.05$. Analyses were conducted with SAS software 9.4 (SAS Institute Inc).

5.2.4. Results

Descriptive Statistics

Of the 166,047 eligible full-term liveborn singletons, representing 833,057.50 person-years, 25,454 children (15.3%) were identified with ADHD. The mean age at first ADHD diagnosis was 8.19 years old (median, 8.00) (see eTable 4 in the Supplement for age distribution). Of the 133 children exposed in-utero to ADHD medications, 29 children were identified with ADHD, and 25,425 children in the unexposed group (Figure 1). The mean follow-up time across exposure groups and across analyses are described in the supplement (eTable 5). Table 1 summarizes the baseline characteristics of the study population. The mean duration of ADHD medication use (from the 1st day of the last menstrual period) was 23 days on average (SD (10.6), Median (30 days)). Women taking ADHD medications during pregnancy were more likely to live in urban areas, and to be on welfare. Pregnant women using ADHD medications were younger and had more comorbidities, namely diabetes, hypertension, and asthma, compared to non-users. Exposed mothers had a higher prevalence of depression, bipolar disorder and anxiety, and more likely to present other psychiatric disorders. Exposed mothers also had more health services utilization in the year before or during the first trimester, and had more ED visits or hospitalization compared to non-users. Finally, number of other medications used were higher in users of ADHD medications during pregnancy compared to non-users.

Overall Cohort Analyses

In the overall cohort, after adjusting for potential confounders including maternal ADHD, exposure to ADHD medications during pregnancy was independently associated with an increased risk of ADHD in children (aHR= 1.96; 95% CI 1.22-3.15); maternal ADHD was also associated with an increased risk of ADHD in children (aHR= 1.46; 95% CI 1.07-1.99) (Table 2). The proportional hazard assumption was evaluated using graphical method and log-rank test (eFigure 1). Use of ADHD medications during the first-trimester was statistically associated with an

increased risk of ADHD in children (aHR=1.95; 95% CI 1.14-3.35); use of ADHD medications in the second/third-trimester was not statistically associated with an increased risk of ADHD in children (aHR=0.96; 95% CI 0.43-2.10) (Table 3).

An increased risk of ADHD in children was observed for both stimulants and non-stimulant ADHD medication use during gestation. Indeed, in-utero exposure to ADHD class-specific stimulant was statistically associated with an increased risk of ADHD in children (aHR= 2.03; 95% CI 1.26-3.28); nonstimulants ADHD medications use during pregnancy were also associated with an increased risk of ADHD in children (aHR= 5.95; 95% CI 1.45-24.7) (Table 4). More specifically, ADHD medications associated with an increased risk of ADHD in children were methylphenidate (aHR= 2.37; 95% CI 1.45-3.88) and atomoxetine (aHR= 5.92; 95% CI 1.44-24.5). Dexamphetamine was not associated with an increased risk (aHR= 0.94; 95% CI 0.29-3.02) (Table 6). No children were exposed to amphetamine, lisdexamfetamine, and guanfacine.

Sub-cohort of ADHD pregnant women analyses

In the sub-cohort of ADHD pregnant women there was a weak evidence for a moderate association between exposure to ADHD medications during pregnancy and the risk of ADHD in children after adjusting for the same potential confounders (aHR= 1.56; 95% CI 0.93-2.62) (Table 5).

Sibling control analysis

In the sibling analysis, there were 118 sibling pairs discordant on exposure status. After adjusting for the same potential confounders, exposure to ADHD medications during pregnancy was associated with a non-significant increased risk of ADHD in children (aHR= 1.14; 95% CI 0.62-1.98) (Table 6).

Sensitivity Analysis

A sensitivity analysis was conducted restricting the study population to children with ADHD diagnoses confirmed by a psychiatrist or a neurologist. Using this more restricted definition, exposure to ADHD medications during pregnancy was also associated with an increased risk of

ADHD in children (aHR= 1.95; 95% CI 1.11-2.96) (eTable 6). Results from the sensitivity analysis defining ADHD exposure as ADHD medication fillings ‘during’ pregnancy only were consistent with our results in the main analysis, hence limiting exposure misclassification (aHR= 1.99; 95% CI 1.24-3.27) (eTable 7). Regarding the association where the exposure to ADHD medications was considered with a time-varying variable as a percentage of days exposed during pregnancy, we found for pregnancy overall (aHR= 1.97; 95% CI 1.21-3.19) (eTable 8). Results for the percentage of days exposed by trimesters was also similar to our main analysis (first-trimester aHR= 1.98; 95% CI 1.06-4.37; second/third-trimesters aHR= 1.05; 95% CI 0.56-3.10) (eTable 9). When we calculated the risk of ADHD in children in a cohort where each woman could only contribute one pregnancy the risk was (aHR= 2.27; 95% CI 1.32-3.91) (eTable 10). We found similar results in the main analysis.

The E-value obtained for the association between ADHD medications during pregnancy and ADHD in children was 3.5 with a lower limit of 1.86, suggesting that unmeasured confounding was unlikely to explain the findings as a large E-value implies that considerable unmeasured confounding would be needed to explain away the effect estimate with more than 3-fold increase risk.

5.2.5. Discussion

To the best of our knowledge, our study is the first to investigate the risk of ADHD in children associated with the use of ADHD medication use during pregnancy. Our study combines three approaches to assess the effect of ADHD medication use during pregnancy and ADHD in children, namely a conventional cohort analysis, a restricted cohort of ADHD pregnant women, and a sibling control analysis used to control for genetic and/or family environmental factors confounding. We found that women using ADHD medications during pregnancy, including stimulants and nonstimulants, were possibly more at risk of having a child with ADHD in the overall cohort. In-utero exposure to ADHD medications was associated with a 2-fold increased risk of ADHD in children in the overall cohort analysis adjusted for all potential confounders and maternal ADHD condition for the genetic component of the disease. We found that the maternal ADHD condition was associated with a 47% increased risk of ADHD in children. This increased risk

is in agreement with the published literature on underlying genetic factor. (Brikell, Kuja-Halkola, & Larsson, 2015; Nikolas & Burt, 2010; Pingault, Viding, Galéra, & et al., 2015) First-trimester exposure was associated with a 3.7-fold increased risk of ADHD in children; second/third-trimester exposure did not statistically increase the risk, which could be explained by lack of statistical power. Methylphenidate and atomoxetine exposure were associated with a 2.4 and 5.9-fold increased risk respectively. The risk of ADHD was higher among boys than girls, which is again consistent with previous epidemiological studies.(Fombonne, 2009) In the ADHD pregnant women cohort, controlling for indication bias, there was a weak evidence for a moderate association between.in-utero ADHD medication and ADHD in children with a 1.6-fold increased risk. Lastly, in the sibling control analysis, in-utero ADHD medication was associated with a non-significant 1.14-fold increased risk of ADHD in children. The overall population-based cohort is the most robust way to assess an association, but we used a sibling design as control to adjust for shared factors that relate to genetics and family environment that may not be measured in the cohort analyses.

Data on ADHD medication safety in early pregnancy are limited and corresponding data in humans are sparse and conflicting.(Bolea-Alamanac, Green, Verma, Maxwell, & Davies, 2014; Diav-Citrin et al., 2016; Kallen, Borg, & Reis, 2013) Studies have revealed that ADHD phenotype is likely due to a dysfunction of particular neurotransmitters, including dopamine and noradrenaline.(Del Campo, Chamberlain, Sahakian, & Robbins, 2011) Neurotransmitters serve important functions in the development of neurons. ADHD medication changes the level of chemicals in the brain. Under medication, level of dopamine change the way it functions.(Thompson, Levitt, & Stanwood, 2009) Recent studies on ADHD medications prescribing trends in the UK and Canada have reported a significant increase in ADHD medications prescriptions among all age groups.(Morkem et al., 2017; Renoux, Shin, Dell'Aniello, Fergusson, & Suissa, 2016) This very marked rise in the number of prescriptions are raising substantial concerns, as they translate into high prevalence use during the gestational period.(Dalsgaard, Nielsen, & Simonsen, 2013; McCarthy et al., 2012; Stuhec, Locatelli, & Svab, 2015)

Along with the well-established psychological and pharmacological interventions for ADHD, use of medications is significant. Indeed, methylphenidate has been the most widely used medication.(Brown et al., 2005; Krull, 2016; Santosh, 2017; Weyandt et al., 2014) Nevertheless, ADHD has established assessment methods and treatment evidence.(RA, 1977) In Quebec, children must go to elementary school starting at the age of five or six years old. However, parents can choose to send their child to kindergarten starting at the age of 6 months to 5 years old. Hence, many children receive their ADHD diagnosis at school age but can also receive it before entering school if there are in preschool. Thus, with the rather long diagnostic process, it is important to have at least 3 years of follow-up and it is normal to see an average age at first diagnosis of around 8 years and have some children diagnosed before age 5. In 2011 the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Health Resources and Services Administration has reported that 11% of children aged 4 to 17 years in the United States had ever received an ADHD diagnosis. In Quebec, the National Institute of Excellence in Health and Social Services stated that the use of drugs specific to ADHD in Quebec is said to be more common than in other Canadian provinces.(Tremblay & Daigle, 2017) In our study, ADHD was defined as diagnosis or a prescription filled for ADHD medications. The reliability of the filled prescriptions in Quebec in the RAMQ database is high. In Quebec, the prevalence of the use of drugs specific to ADHD among 10-12 year olds is reportedly 14% and it is 15% among 13-17 year olds.(Tremblay & Daigle, 2017) These numbers are slightly above the prevalence of ADHD, which would be around 7-9% in these age groups (see meta-analysis by Thomas et al., 2015). Note, however, that the above-mentioned percentages associated with pharmacological treatments, 14-15%, do not correspond to the current prevalence of ADHD as diagnosed in Quebec, which is necessarily higher, since not all children have a diagnosis and are being treated with stimulants. Our prevalence is slightly higher than estimates reported in other studies, but still in concordance with the literature.(Thomas, Sanders, Doust, Beller, & Glasziou, 2015)(Sciutto & Eisenberg, 2007)

Strengths and Limitations

We conducted our study in a large longitudinal population-based cohort, the QPC, which allowed us to have a substantial sample size of children exposed to ADHD medications to assess the risk

of ADHD in children in the three approaches selected. As of such large numbers, we conducted our cohort study and a sibling design analysis. Sibling's analysis can control for factors that relate to genetics and lifestyle confounders that are shared within families in comparison to studies performed among unrelated individual. The RAMQ administrative database contains filled prescriptions rather than rely on maternal recall. Although it may be argued that we do not have data on actual use of these medications, a study performed by our research team showed a high validity between medication use in pregnancy and dispensation data obtained within the QPC, the PPVs and NPVs were high for all drug classes during pregnancy ($\geq 80\%$). There is no missing data in the database. The Quebec Pregnancy Cohort is comprised of a number of databases including administrative databases and variables are collected consistently and for each individual. Gestational age was defined using the first day of the last menstrual period, which was validated with patients' charts and ultrasound measures, which determine the exact time-window exposures. Accurate and validated information on the exact 1DG and prescription fillings during gestation was then assessed. Previous studies have shown that prescription claims database in the Quebec Province may represent one of the most accurate source of medications dispensed.(Avorn et al., 1998; De Jong van den Berg, Feenstra, Sorensen, & Cornel, 1999; J. P. Zhao, Sheehy, Gorgui, & Berard, 2017) Furthermore, the E-value obtained for the strength of potential confounders from factors that were not measured in our study reinforced the validity of the observed association. Unmeasured confounding was unlikely to explain the findings as a large E-value implies that considerable unmeasured confounding would be needed to explain away the effect estimate.

Despite a number of strengths, our study has some limitations. Information on paternal characteristics were not available in our database, it may have resulted in confounding the association toward the null.(Morales, Slattery, Evans, & Kurz, 2018) Limitations include missing information about potentially important confounders such as smoking and alcohol consumption. We used proxies such as tobacco, alcohol and other drug dependence to partially adjust for these variables. Nonetheless, proxies' adjustment most likely resulted in the adjustment of severe instances of abuse, which could result in residual confounding. Although our team has shown the high reliability of claims data, we cannot rule out that some women may have been nonadherent

to their ADHD treatment plan. If that were the case, nonadherence may have resulted in misclassification of exposure and thus biased the relative estimates toward the null. Results from the sensitivity analysis defining as unexposed those who had only filled an ADHD medication prescription before pregnancy with duration overlapping the first day of pregnancy were consistent with our results in the main analysis. Hence it is very likely that those defined as being exposed to ADHD medications were in fact correctly categorized thus limiting exposure misclassification. Moreover, to handle time-varying exposure to ADHD medication we considered the exposure as a continuous variable defined as the percentage of days exposed during pregnancy. The results were consistent with the main analysis, hence it is unlikely that time-varying exposure would affect the association. Given that women could contribute multiple pregnancies within this study, we analysed the data where each woman could only contribute one pregnancy and it is unlikely that within-women correlation impacted the association. The diagnosis of ADHD was not validated. As per the Canadian ADHD Practice (CAP) guidelines, ADHD diagnosis is established through an exhaustive multimodal approach, including the patient, parents or significant other (e.g. school educators) to exclude any other possible diagnoses. (Willcutt, 2012) As the diagnoses of ADHD in the QPC were not validated, we combined the use of indication-specific medications to determine outcome status. In addition, we conducted a sensitivity analysis on children with a diagnosis of ADHD, regardless of ADHD medications use, confirmed by a neurologist or a psychiatrist. The findings were consistent with those of the main analyses, thus increasing the validity of our results. Despite our considerable sample size, the size decreased substantially in stratified analysis on exposure to ADHD medications based on trimesters, which led to a decrease in statistical power. These analyses cannot rule out moderate-small risk for ADHD, but nonetheless, it is possible to see the trend between the different types of analyses carried out. Finally, our cohort mainly consisted of mothers and children of lower socioeconomic status insured by the RAMQ for their medications. Although this does not affect internal validity, it may affect the generalizability of the study. Nevertheless, Berard and Lacasse showed that these women and children were comparable to the general population of Quebec in terms of comorbidities and health care utilization. (Berard & Lacasse, 2009)

5.2.6. Conclusion

In this large population-based cohort study, our findings suggest that in utero exposure to ADHD medications is not associated with an increased risk of ADHD in children. The association in the sub-cohort of ADHD pregnant women and sibling analysis were not statistically significant. Therefore, the association is most likely due to genetic and/or family environmental factors.

5.2.7. Acknowledgments

Declaration of Competing Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Role of Funding Source

This study was funded by the Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQS) (Grant number 30962), the Réseau Québécois de Recherche sur les médicaments (RQRM), the faculty of pharmacy, University of Montreal, and the Fondation du CHU Sainte-Justine, Research Center, CHU Sainte-Justine. The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Contributors

Maxim Lemelin (ML), Anick Bérard (AB), Odile Sheehy (OS), Jin-Ping Zhao (JPZ)

Study concept and design: ML, AB, OS, JPZ

Analysis and Interpretation of data: All

Drafting the manuscript: ML, JPZ, AB

All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Acknowledgement

We thank members of the Ethic Research Committee and all funding sources.

5.2.8. References

(NICE), T. N. I. f. H. a. C. E. (2018). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NG87), NICE guideline.

ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. (2011). *Pediatrics*, 128(5), 1007-1022. doi:10.1542/peds.2011-2654

Anderson, K. N., Ailes, E. C., Danielson, M., Lind, J. N., Farr, S. L., Broussard, C. S., & Tinker, S. C. (2018). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication Prescription Claims Among Privately Insured Women Aged 15-44 Years - United States, 2003-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 67(2), 66-70. doi:10.15585/mmwr.mm6702a3

Anderson, K. N., Dutton, A. C., Broussard, C. S., Farr, S. L., Lind, J. N., Visser, S. N., . . . National Birth Defects Prevention, S. (2018). ADHD Medication Use During Pregnancy and Risk for Selected Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study, 1998-2011. *J Atten Disord*, 1087054718759753. doi:10.1177/1087054718759753

Avorn, J., Monette, J., Lacour, A., Bohn, R. L., Monane, M., Mogun, H., & LeLorier, J. (1998). Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*, 279(18), 1458-1462.

Baker, A. S., & Freeman, M. P. (2018). Management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 45(3), 495-509. doi:10.1016/j.ogc.2018.04.010

Berard, A., & Lacasse, A. (2009). Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Can J Clin Pharmacol*, 16(2), e360-369.

Berard, A., & Sheehy, O. (2014). The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One*, 9(4), e93870. doi:10.1371/journal.pone.0093870

Besag, F. M. (2014). ADHD treatment and pregnancy. *Drug Saf*, 37(6), 397-408. doi:10.1007/s40264-014-0168-5

Bolea-Alamanac, B. M., Green, A., Verma, G., Maxwell, P., & Davies, S. J. (2014). Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol*, 77(1), 96-101. doi:10.1111/bcp.12138

Briggs GG, F. R., Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 9th edn. New York: Lippincott William & Wilkins, 2011.

Brikell, I., Kuja-Halkola, R., & Larsson, H. (2015). Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 168(6), 406-413. doi:10.1002/ajmg.b.32335

Brown, R. T., Amler, R. W., Freeman, W. S., Perrin, J. M., Stein, M. T., Feldman, H. M., . . . American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity, D. (2005). Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics*, 115(6), e749-757. doi:10.1542/peds.2004-2560

Cooper, W. O. (2018). Shedding Light on the Risks of Methylphenidate and Amphetamine in Pregnancy. *JAMA Psychiatry*, 75(2), 127-128. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3882

Dalsgaard, S., Nielsen, H. S., & Simonsen, M. (2013). Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 23(7), 432-439. doi:10.1089/cap.2012.0111

De Jong van den Berg, L. T., Feenstra, N., Sorensen, H. T., & Cornel, M. C. (1999). Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology*, 60(1), 33-36. doi:10.1002/(sici)1096-9926(199907)60:1<33::Aid-tera9>3.0.Co;2-x

Del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 69(12), e145-157. doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.036

del Campo, N., Fryer, T. D., Hong, Y. T., Smith, R., Brichard, L., Acosta-Cabronero, J., . . . Muller, U. (2013). A positron emission tomography study of nigro-striatal dopaminergic mechanisms underlying attention: implications for ADHD and its treatment. *Brain*, 136(Pt 11), 3252-3270. doi:10.1093/brain/awt263

Diav-Citrin, O., Shechtman, S., Arnon, J., Wajnberg, R., Borisch, C., Beck, E., . . . Ornoy, A. (2016). Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study. *J Clin Psychiatry*, 77(9), 1176-1181. doi:10.4088/JCP.15m10083

Donovan, S. J., & Susser, E. (2011). Commentary: Advent of sibling designs. *International journal of epidemiology*, 40(2), 345-349. doi:10.1093/ije/dyr057

Faraone, S. V., Biederman, J., & Monuteaux, M. C. (2000). Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol*, 18(1), 1-16. doi:10.1002/(sici)1098-2272(200001)18:1<1::Aid-gepi1>3.0.Co;2-x

Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*, 65(6), 591-598. doi:10.1203/PDR.0b013e31819e7203

Freeman, M. P. (2014). ADHD and pregnancy. *Am J Psychiatry*, 171(7), 723-728. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13050680

Gilman, S. E., Gardener, H., & Buka, S. L. (2008). Maternal smoking during pregnancy and children's cognitive and physical development: a causal risk factor? *American journal of epidemiology*, 168(5), 522-531. doi:10.1093/aje/kwn175

Haervig, K. B., Mortensen, L. H., Hansen, A. V., & Strandberg-Larsen, K. (2014). Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 23(5), 526-533. doi:10.1002/pds.3600

Huybrechts, K. F., Broms, G., Christensen, L. B., Einarsdottir, K., Engeland, A., Furu, K., . . . Bateman, B. T. (2018). Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry*, 75(2), 167-175. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3644

Kallen, B., Borg, N., & Reis, M. (2013). The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 6(10), 1221-1286. doi:10.3390/ph6101221

Kooij, J. J. S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balazs, J., . . . Asherson, P. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*, 56, 14-34. doi:10.1016/j.eurpsy.2018.11.001

Krull, K. R. (2016). Krull, K. R. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications (M. Augustyn, Ed). UpToDate retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-treatment-with-medications>

Kulaga, S., Zargarzadeh, A. H., & Berard, A. (2009). Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *Bjog*, 116(13), 1788-1795. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02377.x

Leong, C., Raymond, C., Chateau, D., Dahl, M., Alessi-Severini, S., Falk, J., . . . Katz, A. (2017). Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry*, 62(8), 543-550. doi:10.1177/0706743717711168

Louik, C., Kerr, S., Kelley, K. E., & Mitchell, A. A. (2015). Increasing use of ADHD medications in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 24(2), 218-220. doi:10.1002/pds.3742

McAllister-Williams, R. H., Baldwin, D. S., Cantwell, R., Easter, A., Gilvarry, E., Glover, V., . . . endorsed by the British Association for, P. (2017). British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol*, 31(5), 519-552. doi:10.1177/0269881117699361

McCarthy, S., Wilton, L., Murray, M. L., Hodgkins, P., Asherson, P., & Wong, I. C. (2012). The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr*, 12, 78. doi:10.1186/1471-2431-12-78

Morales, D. R., Slattery, J., Evans, S., & Kurz, X. (2018). Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC medicine*, 16(1), 6-6. doi:10.1186/s12916-017-0993-3

Morkem, R., Patten, S., Queenan, J., & Barber, D. (2017). Recent Trends in the Prescribing of ADHD Medications in Canadian Primary Care. *J Atten Disord*, 1087054717720719. doi:10.1177/1087054717720719

Nikolas, M. A., & Burt, S. A. (2010). Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, 119(1), 1-17. doi:10.1037/a0018010

Ornoy, A. (2018). Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Pregnancy and Lactation. *Pharm Res*, 35(3), 46. doi:10.1007/s11095-017-2323-z

Peasgood, T., Bhardwaj, A., Biggs, K., Brazier, J. E., Coghill, D., Cooper, C. L., . . . Sonuga-Barke, E. J. S. (2016). The impact of ADHD on the health and well-being of ADHD children and their siblings. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 25(11), 1217-1231. doi:10.1007/s00787-016-0841-6

Pingault, J., Viding, E., Galéra, C., & et al. (2015). Genetic and environmental influences on the developmental course of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from childhood to adolescence. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 651-658. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0469

Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 164(6), 942-948. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942

RA, B. (1977). A review of stimulant drugresearch with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry*, 18(137-65).

Renoux, C., Shin, J. Y., Dell'Aniello, S., Fergusson, E., & Suissa, S. (2016). Prescribing trends of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in UK primary care, 1995-2015. *Br J Clin Pharmacol*, 82(3), 858-868. doi:10.1111/bcp.13000

Santosh, P. (2017). Stimulant medication to treat attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ*, 358, j2945. doi:10.1136/bmj.j2945

Sciutto, M. J., & Eisenberg, M. (2007). Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD. *J Atten Disord*, 11(2), 106-113. doi:10.1177/1087054707300094

Sibley, M. H., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Hechtman, L. T., Owens, E. B., Stehli, A., . . . Pelham, W. E. (2017). Defining ADHD symptom persistence in adulthood: optimizing sensitivity and specificity. *J Child Psychol Psychiatry*, 58(6), 655-662. doi:10.1111/jcpp.12620

Smith, L. M., Diaz, S., LaGasse, L. L., Wouldes, T., Derauf, C., Newman, E., . . . Lester, B. M. (2015). Developmental and behavioral consequences of prenatal methamphetamine exposure: A review of the Infant Development, Environment, and Lifestyle (IDEAL) study. *Neurotoxicol Teratol*, 51, 35-44. doi:10.1016/j.ntt.2015.07.006

Stuhec, M., Locatelli, I., & Svab, V. (2015). Trends in attention-deficit/hyperactivity disorder drug consumption in children and adolescents in Slovenia from 2001 to 2012: a drug use study from a national perspective. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 25(3), 254-259. doi:10.1089/cap.2014.0071

Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 54(1), 3-16. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x

Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), e994-1001. doi:10.1542/peds.2014-3482

Thompson, B. L., Levitt, P., & Stanwood, G. D. (2009). Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat Rev Neurosci*, 10(4), 303-312. doi:10.1038/nrn2598

Tremblay, É., & Daigle, J.-M. (2017). Prévalence de l'usage des médicaments spécifiques au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les canadiens de 25 ans et moins. National Institute of Excellence in Health and Social Services (INESSS), 21.

VanderWeele, T. J., & Ding, P. (2017). Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med*, 167(4), 268-274. doi:10.7326/m16-2607

Vilain, A., Otis, S., Forget, A., & Blais, L. (2008). Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 17(4), 345-353. doi:10.1002/pds.1558

Weyandt, L. L., Oster, D. R., Marraccini, M. E., Gudmundsdottir, B. G., Munro, B. A., Zavras, B. M., & Kuhar, B. (2014). Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. *Psychol Res Behav Manag*, 7, 223-249. doi:10.2147/prbm.S47013

Wilens, T. E. (2003). Does the medicating ADHD increase or decrease the risk for later substance abuse? *Braz J Psychiatry*, 25(3), 127-128. doi:10.1590/s1516-44462003000300001

Willcutt, E. G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490-499. doi:10.1007/s13311-012-0135-8

Zhao, J.-P., Sheehy, O., Gorgui, J., & Bérard, A. (2017). Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth Defects Research*, 109(6), 423-431. doi:10.1002/bdra.23604

Zhao, J. P., Sheehy, O., Gorgui, J., & Berard, A. (2017). Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth Defects Res*, 109(6), 423-431. doi:10.1002/bdra.23604

5.2.9. Figures

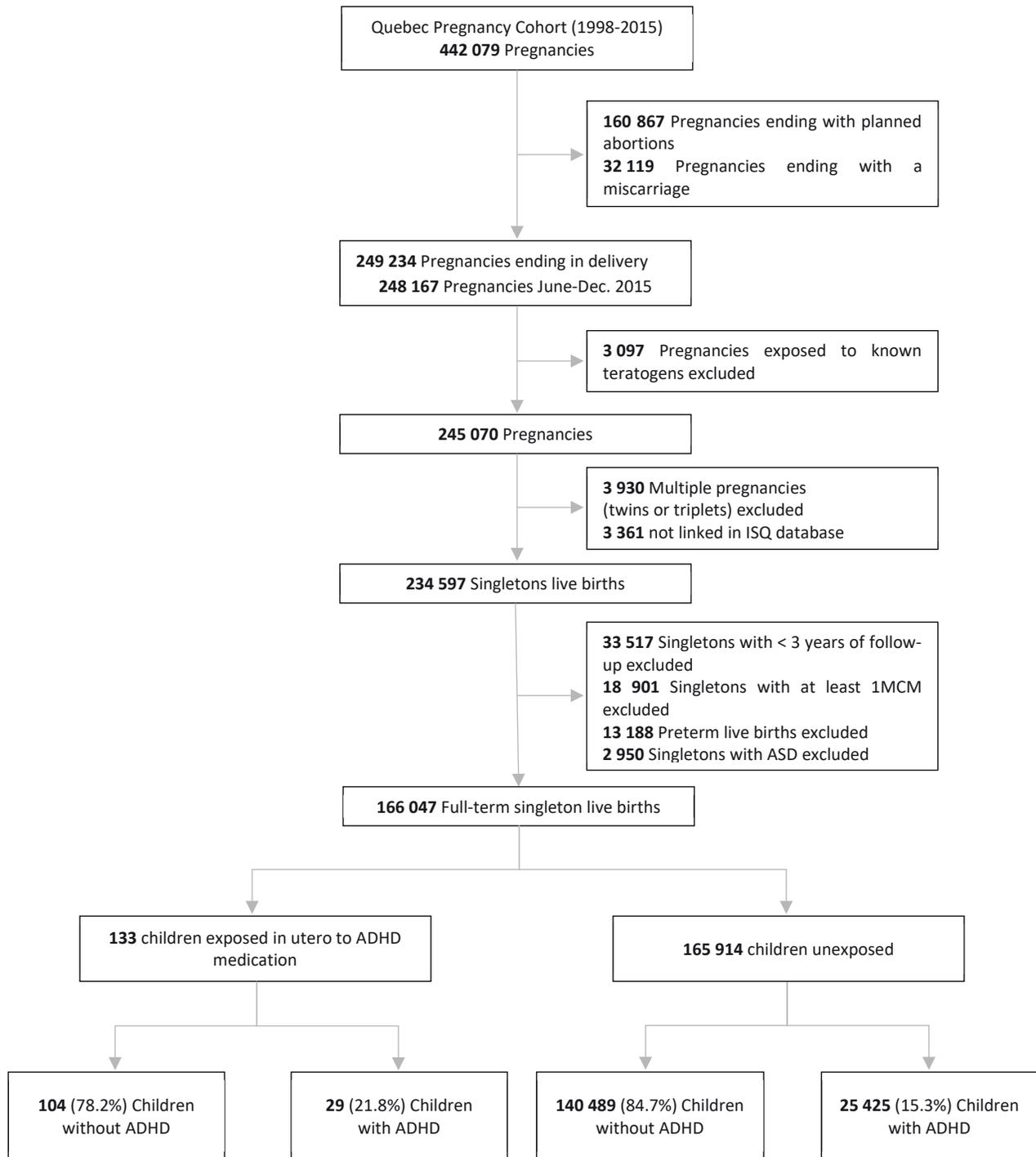


Figure 1. Study flow chart

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ASD, Autism Spectrum Disorder; MCM, Major congenital malformations.

5.2.10. Tables

Table 1. Study characteristics

Study characteristics	Unexposed n=165 914	In utero exposure ADHD medication n=133	P value
	No. (%) ^a		
Attention Deficit with or without Hyperactivity – ADHD			
Children	25 425 (15.3)	29 (21.8)	0.04
Maternal history of ADHD			
Mothers	234 (0.1)	122 (91.7)	<.001
Pregnancy-related			
Gestational age (weeks), mean (±SD)	39.2 ± 1.1	39.0 ± 1.2	0.09
Birth weight (g), mean (±SD)	3422.7 ± 493.0	3477.1 ± 440.5	0.21
Newborn gender (male)	83 522 (50.3)	68 (51.1)	0.03
Measure on the date of birth			
Maternal age(years), mean (±SD)	28.0 ± 5.5	26.0 ± 5.8	<.001
Maternal age at 1DG (years)			
< 18	2 957 (1.8)	9 (6.8)	<.001
18-24	47 277 (28.5)	49 (36.8)	
25-34	93 873 (56.6)	66 (49.6)	
≥35	21 807 (13.1)	9 (6.8)	
Urban dweller, n (%)	136 172 (82.1)	114 (85.7)	0.27
Welfare recipient, n (%)	38 763 (23.4)	58 (43.6)	<.001
Maternal comorbidities in the year before or during pregnancy			
Diabetes, n (%)	10 665 (6.4)	15 (11.3)	0.02
Hypertension, n (%)	12 507 (7.5)	14 (10.5)	0.20
Asthma, n (%)	25 971 (15.7)	43 (32.3)	<.001
Maternal psychiatric disorders			
Depression/anxiety/bipolar disorder in the year prior	7705 (4.6)	31 (23.3)	<.001
Other psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy ^b	3882 (2.3)	31 (23.3)	<.001
Maternal lifestyle in the year before pregnancy or during pregnancy			
Tobacco dependence	4 239 (2.5)	8 (6.0)	0.02
Alcohol dependence	604 (0.4)	4 (3.1)	<.001
Other drug dependence	1 400 (0.9)	12 (9.0)	<.001
Health services usage in the year before or during pregnancy			
Visits to a general practitioner, mean (±SD)	5.0 ± 4.9	8.2 ± 6.0	<.001
Visits to other specialists, mean (±SD)	4.5 ± 5.9	6.6 ± 8.2	<.001
ED visit or Hospitalisation	54 024 (32.6)	68 (51.1)	<.001
Pregnancy follow-up			
Obstetrician visit	47 742 (28.8)	32 (24.0)	0.23
No. of medications used other than medication included in the study			

0	95 339 (57.4)	34 (25.6)	<.001
1-2	58 338 (35.2)	58 (43.6)	
3-5	11 019 (6.6)	37 (27.6)	
≥6	1218 (0.7)	4 (3.7)	

Abbreviations: ADHD, Attention Deficit Disorder with or without Hyperactivity; SD, standard deviation; 1DG, First day of gestation; ^aValues represent the number (percentage) unless otherwise indicated; ^bSchizophrenia, schizotypal and delusional disorders, dissociative and conversion disorders, phobic Disorders, obsessive-compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorders, disorders of adult personality and behavior, unspecified nonpsychotic mental disorder; Comparison with children unexposed to ADHD stimulants or nonsimulants during pregnancy and calculated by Pearson χ^2 test for categorical variables and ANOVA for continuous variables.

Table 2. Association between overall in utero exposure to ADHD medications, maternal ADHD and the risk of ADHD in children.

Variables	Children n=166 047	Children with ADHD n=25 454	Follow-up no. of person- years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR ^{a,b} (95% CI)
In utero exposure – ADHD medications					
Unexposed	165 914	25 425	753 931.15	Ref.	Ref.
Exposed	133	29	205 978.75	3.86 (2.68, 5.56)	1.96 (1.22, 3.15)
Maternal history of ADHD^c					
Maternal ADHD	356	69	410.47	2.47 (1.95, 3.13)	1.46 (1.07, 1.99)
Child characteristics at birth					
Male gender	83 590	16 703	132 359.30	1.88 (1.83, 1.93)	1.85 (1.80, 1.90)
Maternal characteristics					
Welfare recipient	38 821	8 284	142 318.97	1.80 (1.75, 1.85)	1.84 (1.78, 1.89)
Area of residence (Rural)	29 761	4 791	166 270.08	1.17 (1.14, 1.21)	1.08 (1.05, 1.11)
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy					
Mood Anxiety disorder	7 736	1 580	12 127.19	1.25 (1.19, 1.32)	1.22 (1.16, 1.28)
Other psychiatric disorders ^d	3 913	991	7275.42	1.31 (1.23, 1.39)	1.30 (1.21, 1.40)
Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy^e					
Chronic/gestational diabetes	10 680	1 404	10 416.32	0.99 (0.94, 1.05)	1.07 (1.01, 1.13)
Chronic/gestational hypertension	12 521	2 306	18 202.49	1.23 (1.17, 1.28)	1.19 (1.14, 1.24)
Asthma	26 014	5 774	45 651.38	1.28 (1.25, 1.32)	1.29 (1.25, 1.33)
Maternal lifestyle in the year before pregnancy or during pregnancy					
Tobacco dependence	4 247	1 050	8 347.58	1.20 (1.13-1.28)	1.19 (1.12-1.32)
Alcohol dependence	608	153	1 215.5	1.07 (0.91-1.24)	1.07 (0.91-1.26)
Other drug dependence	1 412	347	2 545.30	1.17 (1.05-1.30)	1.01 (0.89-1.14)
No. of medications used other than medication included in the study					
0	81 858	13 515	111 817.94	Ref.	Ref.
1-2	48 826	9 570	76 243.91	1.12 (1.09-1.15)	1.10 (1.07-1.13)
3-5	8 939	2 117	16 330.50	1.28 (1.22-1.33)	1.22 (1.17-2.28)
≥6	970	252	1 714.72	1.59 (1.41-1.81)	1.55 (1.36-2.75)
Calendar year					
Calendar time (year)	NA	NA	NA	1.05 (1.04, 1.05)	1.06 (1.05, 1.06)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals; NA, not applicable. ^aAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year. ^bMaternal age considered as a continuous variable in the adjusted model. ^cBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes or prescriptions filled for ADHD. ^dSchizophrenia, schizotypal and delusional disorders, dissociative and conversion disorders, phobic disorders, obsessive-compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorders, disorders of adult personality and behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder. ^eBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescriptions filled.

Table 3. Association between in utero exposure to ADHD medications in first-trimester and second/third trimester and the risk of ADHD in children.

Variables	Children n=166 047	Children with ADHD n=25 454	Follow-up (person- years)	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR ^a (95% CI)
In utero exposure to ADHD medications per trimester^b					
Unexposed	165 914	25 417	753 932.15	Ref.	Ref.
First-trimester	130	28	155.47	3.76 (2.60, 5.46)	1.95 (1.14, 3.35)
Second/third-trimesters	38	9	51.82	3.88 (2.03, 7.43)	0.96 (0.43, 2.10)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals.

^aAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year. ^bMutually exclusive.

Table 4. Association between in utero exposure to ADHD class-specific medications during pregnancy and the risk of ADHD in children.

Variables	Children n=166 047	Children with ADHD n=25 454	Follow-up (person-years)	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR ^a (95% CI)
ADHD class-specific medications					
Unexposed	165 914	25 425	753 931.15	Ref.	Ref.
Stimulant	124	28	155.50	3.84 (2.65, 5.57)	2.03 (1.26, 3.28)
Nonstimulant	10	2	5.75	9.24(2.36, 36.18)	5.95(1.45, 24.7)
ADHD type-specific medications					
Atomoxetine	10	2	18.60	9.24 (2.36, 36.18)	5.92 (1.44, 24.5)
Dexamphetamine	15	3	5.75	1.80 (0.59, 5.53)	0.94 (0.29, 3.02)
Methylphenidate	103	25	136.90	4.58 (3.09, 6.77)	2.37 (1.45, 3.88)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals.

^aAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.

Table 5. Association between overall in utero exposure to ADHD medications and the risk of ADHD in children in a cohort of ADHD pregnant women.

Characteristics	In utero exposure ADHD medication n=122	Unexposed n=234	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR ^a (95% CI)
	No. (%)			
Outcome	28 (23.0)	41 (17.5)	1.70 (1.04-2.76)	1.56 (0.93-2.62)
Maternal characteristics				
Maternal age <18	8 (6.6)	28 (12.0)	0.90 (0.44-1.86)	0.90 (0.41 2.04)
Maternal age 18-25	45 (36.9)	95 (40.6)	1.04 (0.61-1.76)	0.97 (0.77 1.22)
Maternal age 25-35	61 (50.0)	101 (43.2)	Ref.	Ref.
Maternal age >35	8 (6.6)	10 (4.3)	1.16 (0.67-2.00)	1.01 (0.62 1.65)
Welfare recipient	70 (57.3)	128 (54.9)	1.16 (0.71-1.90)	1.10 (0.68-1.78)
Area of residence (Rural)	98 (86.9)	179 (79.1)	1.08 (0.57-2.05)	1.01 (0.54-1.89)
Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy^b				
Chronic/gestational hypertension	14 (11.5)	28 (11.9)	1.04 (0.46-2.40)	1.02 (0.42-2.44)
Chronic/gestational diabetes	14 (11.5)	24 (10.2)	1.01 (0.38-2.71)	1.00 (0.39-2.61)
Asthme	37 (33.6)	61 (27.8)	1.43 (0.85-2.01)	1.40 (0.83-2.16)
Child characteristics at birth				
Male gender	65 (53.2)	122 (52.1)	1.82 (1.07-2.67)	1.81 (1.09-3.09)
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy				
Mood Anxiety disorder	30 (24.6)	49 (20.9)	1.17 (0.69-2.00)	1.10 (0.62-1.95)
Other psychiatric disorders ^c	28 (22.9)	59 (25.2)	0.81 (0.47-1.36)	0.80 (0.46-1.40)
Maternal lifestyle in the year before pregnancy or during pregnancy				
Tobacco dependence	5	49	1.71 (0.65-2.91)	1.58 (0.68-2.72)
Other drug dependence	194	1,093	1.70 (1.48-2.01)	1.02 (0.38-2.41)
No. of medications used other than medication included in the study				
0	29 (23.7)	88 (37.6)	Ref.	Ref.
1-2	52 (42.6)	96 (41.0)	1.68 (0.57-2.29)	1.61 (0.55-2.41)
3-5	37 (30.3)	39 (16.6)	2.08 (1.18-3.64)	2.07 (1.13-3.94)
≥6	11 (3.3)	11 (4.7)	1.14 (0.58-4.95)	1.13 (0.44-2.91)
Calendar year				
Calendar time (year)	NA	NA	1.05 (0.97-1.13)	1.04 (0.96-1.13)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals; NA, not applicable. ^aAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year. ^bBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescriptions filled. ^cSchizophrenia, schizotypal and delusional disorders, dissociative and conversion disorders, phobic disorders, obsessive-compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorders, disorders of adult personality and behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder.

Table 6. Association between overall in utero exposure to ADHD medications and the risk of ADHD in children using a sibling design.

Characteristics	In utero exposure ADHD medication n=118 No. (%)	Unexposed n=118	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR ^a (95% CI)
Outcome	53 (44.9)	36 (30.4)	1.53 (0.96-2.43)	1.14 (0.62-1.98)
Maternal characteristics				
Maternal age <18	7 (5.9)	9 (7.6)	0.41 (1.17-1.00)	0.54 (0.15-1.97)
Maternal age 18-25	59 (50.0)	39 (32.8)	1.51 (0.76-2.28)	0.73 (0.33-1.61)
Maternal age 25-35	47 (39.8)	66 (55.5)	Ref.	Ref.
Maternal age >35	6 (5.0)	4 (3.4)	1.74 (0.63-4.82)	1.29 (0.37-4.46)
Welfare recipient	54 (45.4)	50 (42.4)	1.03 (0.61-1.74)	1.02 (0.56-1.91)
Area of residence (Rural)	98 (83.1)	95 (80.5)	1.05 (0.58-1.88)	1.03 (0.54-1.94)
Maternal history of ADHD^b				
Maternal ADHD	108 (90.8)	40 (33.9)	1.26 (0.92-1.73)	1.10 (0.73-1.68)
Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy^c				
Chronic/gestational hypertension	8 (6.7)	7 (5.9)	1.04 (0.41-2.63)	1.02 (0.37-2.79)
Chronic/gestational diabetes	8 (6.7)	5 (4.2)	1.78 (0.56-5.68)	1.71 (0.47-6.20)
Asthma	41 (34.5)	39 (33.1)	1.13 (0.65-2.00)	1.12 (0.61-2.11)
Child characteristics at birth				
Male gender	63 (52.9)	63 (53.4)	0.97 (0.68-1.42)	0.93 (0.61-1.41)
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy				
Mood Anxiety disorder	32 (26.9)	16 (13.6)	1.94 (1.58-2.54)	1.82 (1.47-2.45)
Other psychiatric disorders ^d	32 (26.9)	15 (12.7)	1.85 (1.45-2.62)	1.67 (1.33-2.38)
Maternal lifestyle in the year before pregnancy or during pregnancy				
Tobacco dependence	8 (6.7)	6 (5.1)	1.41 (0.62-3.07)	1.40 (0.57-3.44)
Other drug dependence	8 (6.8)	4 (3.3)	2.07 (0.56-7.62)	1.37 (0.49-3.84)
No. of medications used other than medication included in the study				
0	95 339 (57.4)	34 (25.6)	Ref.	Ref.
1-2	58 338 (35.2)	58 (43.6)	2.07 (0.56-7.62)	1.37 (0.49-3.84)
3-5	11 019 (6.6)	37 (27.6)	1.41 (0.62-3.07)	1.40 (0.57-3.44)
≥6	1218 (0.7)	4 (3.7)	2.07 (0.56-7.62)	1.37 (0.49-3.84)
Calendar year				
Calendar time (year)	NA	NA	1.08 (1.02-1.15)	1.04 (0.95-1.14)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals; NA, not applicable. ^aAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year. ^bBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes or prescriptions filled for ADHD. ^cBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescriptions filled. ^dSchizophrenia, schizotypal and delusional disorders, dissociative and conversion disorders, phobic disorders, obsessive-compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorders, disorders of adult personality and behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder.

5.2.11. Supplemental material

Lemelin M, Sheehy O, JinPing Z, Bérard A – **Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children.**

eTable 1. ADHD type-specific medications – Anatomical Therapeutic Chemical Classification

eTable 2. International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for ADHD

eTable 3. International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for tobacco, alcohol and drug dependence.

eTable 4. Distribution of the age at first diagnostic of ADHD among children in the cohort study.

eTable 5. Mean follow up time across exposure groups of the all analyses conducted within the study.

eTable 6. Sensitivity analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications, maternal ADHD and the risk of ADHD in children validated by a specialist.

eTable 7. Sensitivity Analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications and the risk of ADHD in children only considering ADHD medication fillings during pregnancy in the exposed category.

eTable 8. Sensitivity Analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications with a time-varying variable has number of days exposed during pregnancy and the risk of ADHD in children.

eTable 9. Sensitivity Analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications with a time-varying variable as a percentage of days exposed per trimester and the risk of ADHD in children.

eTable 10. Sensitivity analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications, and the risk of ADHD in children in a cohort where each woman could only contribute one pregnancy.

eFigure 1. Adjusted Kaplan–Meier survival curves for the time to ADHD stratified by exposure to ADHD medication during pregnancy.

eAppendix. List of diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10) and medication used for the identification of maternal comorbidities.

Additional information about the manuscript submitted

eTable 1. ADHD class- and type-specific medications

ADHD class-specific medications	Generic Drug name	ATC codes
Stimulants	Amphetamine	N06BA01
	Dexamphetamine	N06BA02
	Lisdexamfetamine	N06BA12
	Methylphenidate	N06BA04
Nonstimulants	Atomoxetine	N06BA09
	Guanfacine	C02AC02

Abbreviation: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification.

eTable 2. International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for ADHD

ICD-9 Codes

Code	Description
314.0	Attention Deficit Disorder, predominantly inattentive type (if only sufficient symptoms for inattention have been met)
314.01	Attention Deficit Disorder, predominantly hyperactive-impulsive type (if only sufficient symptoms of hyperactivity-impulsivity have been met) or Attention Deficit Disorder, Combined type (if sufficient symptoms of both inattention and hyperactivity-impulsivity have been met)
314.8	Attention Deficit Disorder, residual type
314.9	Attention Deficit Disorder Not Otherwise Specified (for individuals with prominent symptoms of inattention or hyperactivity-impulsivity who do not meet the full criteria)

ICD-10 Codes

Code	Description
F90	Attention-deficit hyperactivity disorders
F90.0	Attention-deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type
F90.1	Attention-deficit hyperactivity disorder, predominantly hyperactive type
F90.2	Attention-deficit hyperactivity disorder, combined type
F90.8	Attention-deficit hyperactivity disorder, other type
F90.9	Attention-deficit hyperactivity disorder, unspecified type

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ICD, International Classification of Diseases.

eTable 3. International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for tobacco, alcohol and drug dependence.

ICD-9 and ICD-10 codes for lifestyle variables

Tobacco dependence
ICD-9 codes: 305.0, 305.1 and 649.0
ICD-10 codes: F17, O99.33, Z71.6, and Z72.0
Alcohol dependence
ICD-9 codes: 303, 305.0 and 980
ICD-10 codes: F10, O99.31
Other drugs dependence
ICD-9 codes: 304.0, 304.2, 304.3, 304.4, 304.5, 304.6, 304.7, 304.8 and 304.9
ICD-10 codes: F11, F12, F14, F15, F16, F18, F19

Abbreviations: ICD, International Classification of Diseases.

eTable 4. Distribution of the age at first diagnostic of ADHD among children in the cohort study.

Quantile	Age at first diagnosis of ADHD	
100%	Max	17
99%		16
95%		14
90%		13
75%	Q3	10
50%	Median	8
25%	Q1	6
10%		5
5%		4
1%		3
0%	Min	0

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity.

eTable 5. Mean follow up time across exposure groups of all analyses conducted within the study.

Mean follow up time across exposure groups in the **overall cohort**:

Exposed group

Mean 1710.08 SD 799.28

Median 1652.00 Range 5741

Non-exposed group

Mean 2110.048 SD 1314.00

Median 1952.00 Range 6311

Mean follow up time across exposure groups in the **cohort of pregnant women with ADHD analysis**:

Exposed group

Mean 1731.14 SD 811.08

Median 1673.00 Range 5741

Non-exposed group

Mean 1808.37 SD 1029.00

Median 1621.00 Range 6132

Mean follow up time across exposure groups in the **sibling's analysis**:

Exposed group

Mean 1938.415 SD 933.50

Median 1848.000 Range 5699

Non-exposed group

Mean 2288.95 SD 1051.00

Median 2118.00 Range 5995

Abbreviations: SD, Standard Deviation.

eTable 6. Sensitivity analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications, maternal ADHD and the risk of ADHD in children validated by a specialist.

Variables	Children n=166 016	Children with ADHD ^a n=25 446	ADHD Follow- up no. of person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR ^{b,c} (95% CI)
In utero exposure – ADHD medications					
Unexposed	165 914	25 425	753 931.15	Ref.	Ref.
Exposed	102	21	141.12	2.45 (1.11, 4.31)	1.95 (1.11-2.96)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals. ^aBased on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes validated by a specialist (i.e. psychiatrist or neurologist) ^bAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.

eTable 7. Sensitivity Analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications and the risk of ADHD in children only considering ADHD medication fillings during pregnancy in the exposed category.

Variables	Children n=166 047	Children with ADHD n=25 454	ADHD Follow- up no. of person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR^{a,d} (95% CI)
In utero exposure – ADHD medications^a					
Unexposed	165 919	25 426	753 992.64	Ref.	Ref.
Exposed	126	28	204 865.83	3.88 (2.65, 5.59)	1.99 (1.24, 3.27)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals. ^aAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.

eTable 8. Sensitivity Analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications with a time-varying variable as a percentage of days exposed during pregnancy and the risk of ADHD in children.

Variables	Mean percentage of day exposed	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR^a (95% CI)
Percentage of day exposed in pregnancy as a continuous variable			
% of day exposed	31.1%	4.48 (1.89, 9.39)	1.96 (0.91, 4.25)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals.

^aAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.

eTable 9. Sensitivity Analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications with a time-varying variable as a percentage of days exposed per trimester and the risk of ADHD in children.

Variables	Mean percentage of day exposed	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR^a (95% CI)
Percentage of day exposed in pregnancy per trimester			
First-trimester	38.7%	4.35 (2.41, 6.59)	1.98 (1.06, 4.37)
Second/third-trimesters	29.4%	3.97 (1.67, 8.32)	1.05 (0.56, 3.10)

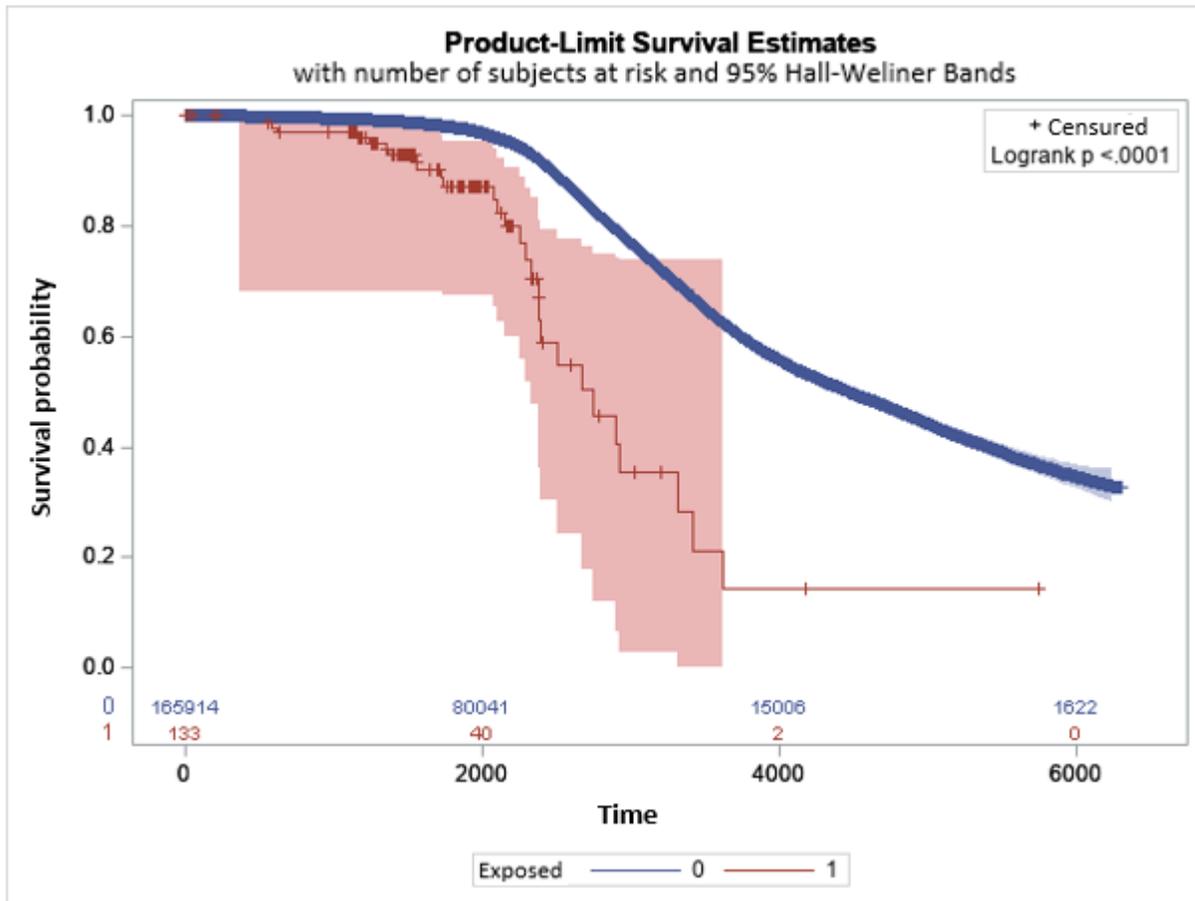
Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals.

^aAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.

eTable 10. Sensitivity analysis – Association between overall in utero exposure to ADHD medications, and the risk of ADHD in children in a cohort where each woman could only contribute one pregnancy.

Variables	Children n=131 697	Children with ADHD n=21 022	ADHD Follow- up no. of person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR ^a (95% CI)
In utero exposure – ADHD medications					
Unexposed	131 606	21 001	714 892.01	Ref.	Ref.
Exposed	91	21	197 526.54	3.95 (2.58, 6.07)	2.27 (1.32, 3.91)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals. ^aAdjusted for child gender, maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.



eFigure 1. Adjusted Kaplan–Meier survival curves for the time to ADHD stratified by exposure to ADHD medication during pregnancy. The graph represents the product-limit survival estimates with number of subjects at risk and 95% CI. The broken line represents survival curves for exposed to any ADHD medication during pregnancy. Continuous line represents survival curves for no exposure to any ADHD medication during pregnancy. (Log-rank test, P -value = 0.001).

eAppendix. List of diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10) and medication used for the identification of maternal comorbidities.

Hypertension

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 401.0-405.9, 642.0-642.9 and 796.2

ICD-10 codes: I100, I101, I150, I151, I152, I158, I159, O10, O11, O12, O13, O14, O15 and O16

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Clonidine	10751
Methyldopa	6136
Hydralazine	4524
Minoxidil	41564
Doxazosine	45625
Prazosin	37742
Terazosin	45520
Acebutolol	45463
Atenolol	43670 - 46325 - 46315
Bisoprolol	47355
Carvedilol	47199 - 46319
Labetalol	45243
Metoprolol	38275 - 46763 - 46780
Nadolol	40563
Oxprenolol	42162
Pindolol	39016
Pindolol-HCTZ	45408
Propranolol	8229
Sotalol	44866
Timolol	38314

Amlodipine	47006
Felodipine	45624
Nifedipine	42708 - 46388 - 46469
Nifedipine-AAS	47751
Nimodipine	45532
Diltiazem	43228 - 47247
Cilazapril	47056
Cilazapril-HCTZ	47320
Spironolactone	9100 - 46572
Ethacrynique	3562
Furosemide	4173
Amiloride	41759
Amiloride-HCTZ	41772
Hydrochlorothiazide	4537
Chlorthalidone	1976
Indapamide	43397
Metolazone	19440
Amiloride-HCTZ	41772
Spironolactone-HCTZ	38158
Triamterene-HCTZ	38197
Triamterene	9763
Aliskirene	47706
Aliskirene-HCTZ	47823

Diabetes

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 250.0-250.9, 271.4 and 790.2

ICD-10 codes: E10-E14 and R73

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Metformin	5824 - 47208
Glucagon	4238
Chlorpropamide	1937
Glyburid	4264
Tolbutamide	9672 - 15184
Gliclazide	46056 - 47329
Glimepiride	46799 - 47427
Acarbose	46300 - 47151
Pioglitazone	46678 - 47392
Rosiglitazone	47371 - 46642
Rosiglitazone/Metformin	46862
Rosiglitazone/Glimepiride	47652
Nateglinide	46810
Repaglinide	47357 - 46568
Saxagliptine	47817
Sitagliptine	47715
Sitagliptine/Metformin	47807 - 47832
Insulin aspart	46798 - 47424
Insulin aspart/ Insulin aspart protamine	
Insulin glulisine	47749
Insulin isophane bio-synthetic	44164
Insulin lispro	46322 - 47206
Insulin crystal zinc bio-synthetic	44489
Insulin crystal zinc and isophane bio-synthetic	45531
Insulin aspart/insulin aspart protamine	47615

Insulin detemir	47586
Insulin glargine	47536
Insulin lispro/insulin lispro protamine	47426
Insulin globine zinc	4823
Insulin sulfate	4888
Insulin crystal zinc (porc)	18296
Insulin protamine zinc (beef)	18309
Insulin protamine zinc (porc)	18322
Insulin isophane (porc)	18335
Insulin isophane (beef)	18348
Insulin slow release (beef and porc)	39120
Insulin isophane (beef and porc)	39133
Insulin protamine zinc (beef and porc)	39146
Insulin semi-slow release (beef and porc)	39159
Insulin ultra-slow release (beef and porc)	39172
Insulin crystal zinc (beef and porc)	39185
Insulin isophane (beef)*	39458
Insulin protamine zinc (beef)*	39484
Insulin protamine zinc (porc)*	39497
Insulin crystal zinc (beef)*	39523
Insulin slow release (porc)	41655
Insulin crystal zinc (porc)/ insulin isophane (porc)	43033
Insulin crystal zinc (beef)	43735
Insulin isophane semi-biosynthetic of human sequence	44151
Insulin slow release semi-biosynthetic of human sequence	44476
Insulin crystal zinc semi-biosynthetic of human sequence	44502
Insulin ultraslow release semi-biosynthetic of human sequence	44996

Insulins isophane and crystal zinc semi-biosynthetic of human sequence	45405
Insulin slow release biosynthetic of human sequence	45415
Insulin ultraslow release biosynthetic of human sequence	45483
Insulins isophane and crystal zinc biosynthetic of human sequence	45511
Insulins crystal zinc and isophane semi-biosynthetic of human sequence	45534
Insulin crystal zinc (beef and porc)	46536
Insulin isophane (beef and porc)	46537
Insulin slow release (beef and porc)	46538
Insulin isophane(human)/ insulin injectable(human)	46592
Insulin isophane (human)	46602
Insulin injectable (human)	46603
Insulin lispro/insulin isophane (human)	46607
Insulin crystal zinc (porc)*	47004
Insulin lispro/ insulin lispro protamine	47426

Asthma

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 493.0, 493.1, 493.3-493.9

ICD-10 codes: E10-E14 and R73

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Aminophylline	364, 46428
Beclomethasone	780
Budesonide	45499
Budesonide/ formoterol	47428, 46800
Sodium Chromoglycate	39419, 47315
Disodium cromoglycate	2223
Epinephrine	3380

Epinephrine	3406
Epinephrine racemic	3419
Fenoterol	38548
Flunisolide	38730
Fluticasone	47050, 46435
Formoterol	47231
Formoterol	47271, 46430
Formoterol / budesonide	47428
Ipratropium (bromide)	43124, 46640
Ipratropium (bromide)/ salbutamol (sulfate)	47186, 46302
Isoproterenol (chlorhydrate)	5083
Isoproterenol (chlorhydrate)/ phenylephrine (bitartrate)	5096
Isoproterenol (chlorhydrate)/ phenylephrine (chlorhydrate)	5109
Isoproterenol (sulfate)	5070
Ketotifen (fumarate)	45555, 46752
Sodium Montelukast	47303, 47302, 46467
Sodium Nedocromil	47033, 45563, 46463
Orciprenaline (sulfate)	6721
Oxtriphylline	43475
Pirbuterol (acetate)	47153, 46299
Procaterol hemihydrate (chlorhydrate)	45547
Salbutamol	10530
Salbutamol (sulfate)	33634, 46737
Salmeterol (xinafoate)/fluticasone (propionate)	47335, 46597
Salmeterol (xinafoate)	47112, 46247
Terbutaline (sulfate)	34180
Theophylline	9464, 46847, 9490,

Theophylline/dextrose	44944
Triamcinolone (acetonide)	9737
Zafirlukast	47266, 46401
Ciclesonide	47626
Momethason	45581
Momethason/Formeterol	
Zolair	

Mood and anxiety disorders, and Other Psychiatric disorders¹

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 296, 309, 311, 300.0 and 300.4

ICD-10 codes: F30, F31, F32, F33, F34, F38, F39, F40, F41 and F43

<u>Medication</u>	<u>generic</u>	<u>codes:</u>	<u>Quebec generic code</u>
Generic name			
Citalopram			46543 - 47317
Escitalopram			47553
Fluoxetine			45504
Fluvoxamine			45633
Paroxetine			46164 - 47061
Sertraline			45630
Duloxetine			47714
Venlafaxine			46244 - 47118
Isocarboxazid			5018
Phenelzine			7280
Tranlycypromine			9698
Amitriptyline			442 - 429 - 46836
Amoxapine			43696
Clomipramine			14781

Desipramine	2522
Doxepin	3198
Imipramine	4784
Maprotiline	37443
Nortriptyline	46835 - 6578
Protriptyline	8294
Trimipramine	9906
Bupropion	46435 - 47285
Buspirone	45609
Maprotiline	37443
Mirtazapine	46744 - 47408
Trazodone	43137
Moclobemide	46427 - 47005
L-tryptophane	42058
Nefazodone	46235 - 47093

Abbreviations: ICD, International Classification of Diseases.

1Maternal psychiatric disorders other than depression – Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (ICD-9 codes: 2950-2959; ICD-10 codes: F20-F29), disorders of adult personality and behaviour (ICD-9 codes: 3011-3019; ICD-10 codes: F60-F69), dissociative and conversion disorders (ICD9 codes: 300.1, ICD-10 codes: F44), phobic Disorders (ICD-9 codes: 300.3; ICD-10 codes : F40), obsessive compulsive disorder (ICD-9 codes: 300.4; ICD-10 codes: F42), dysthymic disorder (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes : F34.1), neurasthenia (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes :F48.8), somatoform disorder (ICD-9 codes: 300.8; ICD-10 codes : F45), unspecified nonpsychotic mental disorder (ICD-9 codes: 300.9; ICD-10 codes: F48.9), and drug dependence (ICD-9 codes: 304; ICD-10 codes:F11, F12, F13, F14, F15, F16, F19); Rx (AHFS codes): benzodiazepines(28:24:08), antipsychotics (28:16:08), central nervous system stimulants (28:20:00), other psychotropic(28:28:00), anxiolytics, sedatives and hypnotics (28:24:92), and other central nervous system stimulants (28:92:00).

MANUSCRIT NO. 3

TROISIÈME VOLET DE RECHERCHE

EXAMINER L'ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AU PREMIER TRIMESTRE AUX MÉDICAMENTS POUR LE TDAH ET LE RISQUE DE MCMS AINSI QUE L'IMPACT DES CRITÈRES D'INCLUSION DANS LES ÉTUDES PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIQUES PÉRINATALES SUR LE BIAIS DE SÉLECTION

EN RÉVISION – Clinical Pharmacology & Therapeutics Journal

5.3. Article 3: ADHD medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions:

An epidemiological and methodological study within the Quebec Pregnancy Cohort.

Original Article – Association between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) drug use during pregnancy and risk of major congenital malformations among singleton live births, stillbirths and planned/induced abortions: Underestimation of risk of birth defects due to selection bias

Maxim Lemelin, BSc^{1, 2}, Odile Sheehy, MSc², Jin-Ping Zhao, MD², and Anick Bérard, PhD^{1, 2}

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

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

Corresponding author: Dr. Anick Bérard, PhD, FISPE

Research Center, CHU Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1C5

Tel.: (514) 345-4931 ext. 4363 Fax: (514) 345-2376

Email: anick.berard@umontreal.ca

Running head: ADHD drug in pregnancy and risk of major congenital malformations

Word count: Abstract 243. Text 3990. References 60. Table 4. Figures 2. Web Tables 7.

5.3.1. Journal Requirements

What is already known

Most studies in pregnancy consider only singleton live births but not stillbirths or planned/induced abortions when investigating drug exposure. Study restricted to live births may underestimate the risk of birth defects due to selection bias.

Among pregnancies ending in live births, early pregnancy methylphenidate exposure has been associated with increased risk for any congenital heart defect.

Through self-reports, ADHD medication use in early pregnancy has been associated with increased risk of gastroschisis. Given that maternal report could take place up to 24 months after the estimated date of delivery, recall bias is a concern.

What this study adds

In this large population-based cohort study, early pregnancy ADHD drug exposure increased the risk of MCMs in infants, specifically, cardiac birth defects among singleton live birth infants. Similar associations but with bigger magnitude have also been observed for analyses including stillbirth or planned/induced abortion.

Our study supports the previous hypothesis that restricting study cohorts to only singleton live births underestimate the association between ADHD drug use and birth defect. Furthermore, our study provides additional evidence to a causal association between ADHD drug exposure and increased risk of birth defects.

Keywords

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), ADHD drug use during pregnancy, pregnancy, major congenital malformations (MCMs), birth defects, Quebec Pregnancy/Children Cohort.

5.3.2. Abstract

Background

To quantify the risk of major congenital malformations (MCMs) associated with first trimester exposure to attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) drugs and evaluate the impact of selection bias in perinatal pharmacoepidemiologic studies among three distinctive cohorts.

Methods

A population-based cohort study within the Quebec Pregnancy/Children Cohort from 1998-2015. First trimester ADHD drugs, stimulants and nonstimulants, exposures were assessed for their association with MCMs within the first year of life. We estimated odds ratios (ORs) using generalized estimating equations and adjusted ORs for potential confounders.

Results

For cohort A analyses, use of ADHD drugs during the first trimester was significantly associated with an increased risk of MCMs (aOR 1.29, 95% CI 1.00 to 1.68, 68 exposed cases). Further analyses on organ-specific malformations showed ADHD drug use during the first trimester was increasing the risk of circulatory system malformation (aOR 1.31, 95% CI 1.00 to 1.96; 16 exposed cases) and ventricular/atrial septal defect (aOR 1.32, 95% CI 1.01 to 2.14; 13 exposed cases). The association strengthened in C with statistically significant increased risk of MCMs for cohort C (aOR 1.38, 95% CI 1.17 to 1.63, 164 exposed cases).

Conclusions

Use of ADHD drugs in the first trimester increased the risk of MCMs in infants. The definition of inclusion criteria, namely single inclusion of singletons live births, would not explain the magnitude of the risk of MCMs associated with the use of ADHD drugs.

5.3.3. Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neuropsychiatric disorder of childhood that commonly persists or emerge into adulthood characterized by persistent inattention, impulsivity, and hyperactivity.(1, 2) Particularly, girls with ADHD in childhood have a substantial likelihood of also continuing to be diagnosed with ADHD in adulthood.(3, 4) In adults, pharmacological treatment is recommended as first-line therapy for ADHD to manage symptoms and impairments.(5-7) Untreated ADHD impacts individual well-being and psychosocial health, and is associated with important professional and psychosocial outcomes.(8-10) The use of ADHD drugs has increased significantly in the last decade, both in the general population and among pregnant women.(11, 12) In Canada, the prevalence of ADHD drug prescriptions among adults has increased fourfold from 0.32% in 2005 to 1.29% in 2015.(13) Data from National Birth Defects Prevention Study indicated that the prevalence of pregnant women taking ADHD drugs during gestation has more than doubled from 0.2% in 1998 to 0.5% in 2011.(14) This substantial increase has also been reported in several other countries, including the UK and the US.(15-17)

Stimulants are also increasingly off label used for cognitive enhancement in the absence of ADHD (18) and to women interested in weight loss.(19-23) Indeed, among U.S. adults (2015-2016), 16 million (4.5%) used prescription stimulants for the treatment of ADHD, while 5 million (2.1%) misused prescription stimulants at least once.(24, 25)

Stimulants act as a reuptake blocker of dopamine and norepinephrine, thereby increasing the bioavailability of these amines in the synaptic cleft.(26) Conversely, there is limited information on nonstimulant drugs and their mechanisms. Nonstimulants are presynaptic noradrenaline reuptake inhibitors. It could cause effects similar to those of antidepressants.(27)

Although few human studies have been conducted to evaluate the adverse effects of ADHD drugs exposure during gestation, variations between study results remain.(28-32) Huybrechts et al. found a 28% increase in the risk of cardiac malformations associated with intrauterine methylphenidate exposure.(33, 34) Given increased risk of induced abortion and miscarriage among ADHD drug exposed pregnancy, cohorts restricted to live births may underestimate the

risk due to selection bias.(15, 31) Through self-report medication use, Anderson et al. reported that early pregnancy ADHD drug use was associated with increased risk of gastroschisis, hence recall bias is a concern.(14) Moreover, studies focused on stimulant drugs, which has limited clinical implications.

Given the potential clinical implications on the fetus of prescribing and using ADHD drugs during pregnancy and the potential selection bias in previous epidemiological studies, we aimed to study the association between first-trimester exposure to ADHD drugs and the risk of MCMs in three distinctive cohorts. We further aimed to quantify the effect of specific ADHD drug classes and the risk of organ-specific defects.

5.3.4. Methods

Data Sources

The Quebec Pregnancy/Children Cohort (QPC) is a population-based cohort with prospective data collection on all pregnancies of mothers covered by the Quebec provincial prescription drug insurance between January 1998 and December 2015, as described previously by Berard and Sheehy.(35)

The QPC provincial databases included the medical service database (RAMQ: medical services, procedures and pharmaceutical services), the Quebec Public Prescription Drug Insurance database (drug information, dosage and duration), the hospitalization archive database (MED-ÉCHO: medical services and procedures using diagnostic codes from the International Classification of Diseases, 9th (ICD-9) and 10th (ICD-10) revisions), and the Quebec Statistics database (ISQ: patients sociodemographic information and data on gestational age). Data on gestational age was validated against patient charts and ultrasound measurements and utilized to define the first day of the last menstrual period, defined as the first day of gestation.(36) Data on mothers and their infants following the end of pregnancy are collected systematically. Prospective follow-up data are available from at least 12 months before the first day of gestation, during pregnancy and until December 2015. These databases are linked through a unique patient-encrypted identifier.

The QPC represents the overall Quebec population of pregnant women who are covered by the Quebec public prescription drug insurance plan, which ensures the internal validity of the study.(37)

Study Design and Population

All Pregnancies with a continuous prescription drug insurance coverage of at least 12 months before the first day of gestation and during pregnancy, ending with a singleton live birth, stillbirth or planned/induced abortion, were eligible to the study. Singletons had to have a minimum of 12 months of follow-up after birth. This avoided a misclassification of MCMs that cannot be diagnosed at birth. Stillbirths were identified based on ICD-9 codes 6564 and 7799, and ICD-10 codes V271, V273, V274, V277, Z371, Z373, Z374 and Z377, as well as planned/induced abortions. Multiple pregnancies were excluded, as these pregnancies are a known risk factor for congenital malformations. Pregnancies with exposure to known teratogens (38, 39) during the first trimester (defined as 0-14 completed weeks of gestation) (Online Resource, Table S1), fetal chromosomal abnormality and minor malformations were excluded.(40) We further excluded spontaneous abortion based on ICD-9 codes 630–634, 690.0 and 690.9 and ICD-10 codes O01–O03. All pregnancies meeting the eligibility criteria were analyzed and used for the three individual cohorts to assess the impact of eligibility criteria on potential selection bias. We used the following three cohorts: singleton live births (Cohort A), singleton live births and stillbirths (Cohort B), and singleton live births, stillbirths, and planned/induced abortions (Cohort C). The date of entry into the cohort was the first day of gestation, defined as the first day of the last menstrual period. Cohort A was identified as the reference cohort using the inclusion criteria that we normally would use to conduct such a study.(41-43)

Exposure

We defined exposure to ADHD drugs as having at least one prescription fillings for any type of ADHD drugs within the first trimester of pregnancy. ADHD drugs filled before pregnancy with a prescription duration overlapping the first day of gestation were also considered to be exposed during pregnancy. A pregnancy was considered exposed if a woman filled a prescription during

the first trimester given that organogenesis is the critical period in the development of the fetus associated with most structural defects.(44, 45)

ADHD drugs considered in the study were stimulants (i.e., methylphenidate, amphetamine mixed salts, lisdexamfetamine, and dexamphetamine), and nonstimulant (i.e., atomoxetine, guanfacine) (Online Resource, Table S2).

Primary analyses considered first trimester exposure to any of the ADHD drugs included in the study. Secondary analyses considered three subcategories of exposure groups: use of methylphenidate alone, use of other stimulants and use of nonstimulants during the relevant time window. For all analyses, the reference category was defined as pregnancies with no exposure to any ADHD drugs from the first day of gestation to the end of the first trimester. Analyses were performed within all three cohorts, namely A, B and C.

Prescription fillings (e.g., antidepressants, antibiotics) have been previously validated and compare against maternal reports in the QPC (positive and negative predictive values $\geq 87\%$). (46)

Outcome

Overall and organ-specific MCMs diagnosed in the first year of life of the infants were defined according to ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes (Online Resource, Table S3). ICD-9 and ICD-10 codes of MCMs have been validated against patient medical charts in the QPC with PPV and NPV of 80% and 94% respectively.(47) All organ-specific malformations were considered and defined according to the European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) Registry.(48) We accounted for diagnosis in the first year of life of the infants to allow for late detection as well as negative confirmatory diagnoses.

For analyses of associations with stillbirths, we identified MCMs with the death certificate from the data on deaths from the register of demographic events in the ISQ database. Death certificates were either categorized as a cause related to a congenital malformation or another cause of death.

For analyses of associations with planned/induced abortions, we categorized the MCMs manually as the identified procedure code is an abortion for this type of pregnancy. Therefore, we identified for each abortion the ultrasounds performed in the previous month up to seven days before the abortion. If an ultrasound had taken place in that time period and that pregnancy resulted in an abortion, the pregnancy was categorized as resulting in a MCM; otherwise, it categorized as non-MCM. The decision to have an abortion is motivated by multiple, different, and interrelated reasons. The severity of anomalies is correlated with abortion rates, and more likely to lead to abortion.(49) A small proportion of women have an abortion due to health problems or fetal abnormalities (3-9%), while the majority of abortions is related to an unwanted pregnancy.(50)

Covariates

Potential confounders and risk factors were selected a priori on the basis of their association with the exposure and the outcome. These factors included (a) maternal sociodemographic variables measured on the first day of gestation (maternal age, area of residence (urban or rural) and health insurance types (adherent or welfare recipients)); (b) maternal history of chronic and psychiatric comorbidities in the 12 months prior to and the first trimester (chronic/gestational hypertension, chronic/gestational diabetes, asthma, thyroid disorders, epilepsy, ADHD, mood and anxiety disorders, and other psychiatric conditions); (c) health care resource utilization in the 12 months prior to and the first trimester; (d) maternal lifestyle-associated variables (tobacco, alcohol and illicit drug dependencies, and number of other medication use) (Online Resource, Table S4). The previous conditions were identified from either diagnoses or disease-specific medications (Online Resource, Table S5)

We adjusted for the presence of physician-based diagnoses for the condition, i.e., ADHD to control for potential confounding by the indication based on ICD-9 and ICD-10 codes (Online Resource, Table S6).

Statistical Analysis

Within the study cohorts A, B and C, we conducted separate analyses for overall MCMs, and for each organ-specific malformation. The unit of analysis was a pregnancy.

Descriptive analyses were performed to compare the study population characteristics. We used Student's t-tests and χ^2 tests for continuous and categorical variables, respectively. Generalized estimating equation (GEE) models were used to calculate the crude and adjusted odds ratios (aOR) with 95% confidence intervals to estimate the association between MCMs and ADHD drugs use during the first trimester.

The estimates were calculated for cohorts A, B, and C separately. Given that a woman could be pregnant more than once during the study period and meet the inclusion criteria at each pregnancy, GEE allowed us to account for the within-subject correlation. Differences were considered statistically significant if the 95% CIs did not overlap 1.0. All analyses were performed with SAS software (SAS Institute Inc.) version 9.4.

Sensitivity Analyses

The robustness of our primary analyses was tested in a sensitivity analysis among all study cohorts A, B and C. The association between ADHD drugs exposure during the first trimester and the risk of MCMs within only pregnancies of women who filled 2 or more prescriptions of ADHD drugs were considered as exposed.

Ethic

The study was approved by the Research Ethics Board of Sainte-Justine's Hospital Research Center (January 1, 2020 – #1740 and #2976) and databases linkage by the Commission d'accès à l'information du Québec.

5.3.5. Results

From 392,111 eligible pregnancies, we included 237,013 pregnancies in the reference cohort A for the analyses of singleton live births, 238,626 pregnancies in cohort B for the analyses of singleton live births and stillbirths, and 392,111 pregnancies in cohort C for the analyses of singleton live births, stillbirths and planned/induced abortions (**Figure 1**).

For analyses in cohort A, 237,013 singleton livebirth pregnancies met the inclusion criteria and were considered for analyses, of which 19,353 (8.1%) resulted in MCMs diagnosed in the first year of life (**Figure 1**). 562 pregnancies (0.24%) were exposed to ADHD drugs during the first trimester. Among these, 68 (12.1%) resulted in MCMs, and 19,285 pregnancies (8.1%) in the unexposed group (**Table 1**). The mean duration of ADHD drug use in first trimester was 26 days on average (SD (9.8), Median (30 days)). In terms of population characteristics, women who had a live birth with MCMs were more likely to be welfare recipients; have comorbidities and psychiatric disorders, namely hypertension, diabetes, asthma, thyroid disorders, mood and anxiety disorders, as well as other types of psychiatric disorders; users of health care services defined as follow-up appointments, hospital admissions and visits to emergency departments. Finally, number of other medications used were higher among women who had a live birth with MCMs compared to no MCMs (**Table 1**).

Table 1 presents the crude and adjusted estimates for the association between ADHD drug use in pregnancy and risk of overall congenital malformations in cohort A, which includes singleton live births. After adjustment for all potential confounding variables, we found that use of ADHD drugs during the first trimester was significantly associated with an increased risk of MCMs (aOR 1.29; 95% CI 1.00, 1.68, 68 exposed cases) (**Table 1**).

Further analyses on organ-specific malformations showed that overall ADHD drug use during the first trimester was increasing the risk of certain organ-specific malformations (**Table 2**). Table 2 present overall ADHD drug use and the risk of specific defects. Adjusting for all potential confounders in our models, use during the first trimester was associated with an increased risk of

circulatory system malformation (aOR 1.31; 95% CI 1.00, 1.96; 16 exposed cases) and ventricular/atrial septal defect (aOR 1.32; 95% CI 1.01, 2.14; 13 exposed cases).

To determine if a potential selection bias modified our results obtained in cohort A, we further performed the analysis of the association between the use of ADHD drugs during the first trimester and the risk of overall MCMs in cohort B and C. As such, table 3 presents the crude and adjusted estimates for the association in cohort B, which includes singleton live births and stillbirths. ADHD drugs during the first trimester was significantly associated with an increased risk of MCMs (aOR 1.27; 95% CI 1.01, 1.64, 69 exposed cases) (**Table 3**). Table 4 presents the crude and adjusted estimates for the association in cohort C, which includes singleton live births, stillbirths, and planned/induced abortions. The association remained statistically significant with an increased risk of MCMs (aOR 1.38; 95% CI 1.17, 1.63, 164 exposed cases) (**Table 4**). The result consistently show that early pregnancy ADHD drugs exposure was associated with increased risk of birth defects. Furthermore, cohort analysis shows that we underestimate our association, and that the association described herein is not explained by a selection bias. After adjustment for all potential confounding variables, ADHD drug exposure during the first trimester is independently (of inclusion criteria) associated with an increased risk of MCMs. Hence, study results are conservative when considering singleton live births only.

Secondary Analysis

Figure 2 presents the use of ADHD drugs and the risk of MCMs, overall and by drug class, stratified by cohort A, B and C. Among 562 pregnant women exposed to ADHD drugs in cohort A, 392 were exposed to methylphenidate (69.7%); 124 to other stimulants (22.1%); and 46 to nonstimulants (8.2%). Among 567 pregnant women exposed to ADHD drugs in cohort B, 396 were exposed to methylphenidate (69.9%); 123 to other stimulants (21.8%); 48 to nonstimulants (8.3%). Among 1,351 pregnant women exposed to ADHD drugs in cohort C, 923 were exposed to methylphenidate (68.3%); 331 to other stimulants (24.5%); 97 to nonstimulants (7.2%).

Overall exposure to any ADHD drugs during the first trimester was associated with an increased risk of MCMs in all study cohorts as described above (**Figure 2**). It is possible to see the gradient

as a function of the inclusion criteria. As for analyses stratified by drug class, only the use of other stimulants (i.e., amphetamine mixed salts, lisdexamfetamine, and dexamphetamine) and nonstimulant (i.e., atomoxetine, guanfacine) in cohort C increases the risk of MCMs significantly. Specifically, first trimester exposure to other stimulants was associated with an increased risk of MCMs (aOR 1.65; 95% CI 1.14, 2.39), while nonstimulants was associated with a 2-fold increased risk of MCMs (aOR 2.17; 95% CI 1.22, 3.84) in cohort C. Although the results were not statistically significant for exposure to methylphenidate, which is the most frequently used ADHD drug, there was a trend toward increased risk among study cohorts (**Figure 2**). Results in cohort A and B were not statistically significant as drug stratification decreased subgroups size significantly.

Sensitivity Analysis

In sensitivity analyses, findings were consistent with our results in the main analysis, hence limiting exposure misclassification: Cohort A (aOR 1.30; 95% CI 1.02, 1.69; 26 exposed cases); Cohort B (aOR 1.31; 95% CI 1.03, 1.75; 28 exposed cases); and Cohort C (aOR 1.41; 95% CI 1.19, 1.77; 75 exposed cases) (Online Resource, **Table S7**).

5.3.6. Discussion

Main Findings

Our findings in the reference cohort A have shown that using ADHD drugs during the first trimester increases the risk of having an infant with MCMs by 29%, while the risk for specific cardiovascular malformations is increased by 31%. ADHD drug exposure was not associated with any other organ-specific malformations. Although our data shows an increased risk of MCMs overall, our cohort analyses further demonstrated that our findings are valid and underestimate the association in study conducted among singleton live births only. As mentioned above, in our reference cohort A, first trimester exposure to ADHD drugs was statistically associated with an increased risk of MCMs (aOR 1.29; 95% CI 1.00, 1.68). However, the association strengthened in cohort C, which stillbirths and planned/induced abortions, respectively. There was a statistically significant increased risk of MCMs for cohort C (aOR 1.38; 95% CI 1.17, 1.63). These findings provide additional support for our main conclusions. Moreover, analyses in cohort C on ADHD

class-specific drugs showed that other stimulants (aOR 1.65; 95% CI 1.14, 2.39) and nonstimulants (aOR 2.17; 95% CI 1.22, 3.84) would increase malformations, while methylphenidate exposure did not reach statistical significance although close. Findings on ADHD class-specific stimulants and nonstimulants requires further investigation. Stimulant drugs are the first-line treatment for ADHD. However, if stimulant drugs are not suitable for the patient or the side effects are too severe, non-stimulant ADHD drug is the most common second-line treatment.(51) The mechanism is not confirmed yet, but nonstimulants could cause effects similar to those of antidepressants, which are known to increase malformations in infants and could explain the larger effect in this group.(41, 52)

Findings on methylphenidate were consistent with a population-based US and UK study, in which women exposed to methylphenidate during pregnancy had around 24% higher risk of having an infant with MCMs compared with unexposed women during the first trimester of pregnancy.(33) The latest study, by Huybrechts et al., among the Medicaid-insured population in the US from 2000-2013 and the Nordic Health registries from 2003-2013 found that methylphenidate exposure was associated with a 28% increased risk of cardiac malformations although the CI did not reach statistical significance.(33) However, cohorts were restricted to live births which could have resulted in underestimation of the risk due to selection bias. Moreover, it is crucial to identify the timing of exposure accurately during pregnancy as drug effects on the fetus can vary depending on the timing of the exposure.(53, 54) Gestational age at delivery for live births have not been validated in Huybrechts et al. study resulting in potential exposure misclassification.(55) Our findings on methylphenidate have been replicated in this study although the CIs do not reach statistical significance. The inclusion criteria and number of pregnancies exposed considered in the statistical analyses can partly explain this result. Anderson et al. also reported that early pregnancy ADHD drug use was associated with an increased risk of three out of 12 selected birth defects.(56) Additionally, the risk of MCMs associated with ADHD-class specific has not been examined.

Results from these cohorts suggest a small increase in the risk of cardiac malformations associated with in utero exposure to methylphenidate in contrast with some previous studies that

lack statistical power to detect an association. Of those, Pottegard et al.(57) found a non-significant 2-fold increase in the risk of major congenital malformations (222 exposed pregnancies) in Denmark, and Kallen et al.(58) found a non-significant increase in the risk of cardiac malformations in infants (RR 1.81; 95% CI, 0.59, 4.21; 208 exposed pregnancies) in Sweden. Furthermore, information on exposure in Pottegard and colleagues was retrieved from the prescription, while Kallen and colleagues obtained the information from self-reported use. In our study, data on filled prescriptions were used to define exposure. Given that some prescriptions do not get filled and that self-reported exposure is subject to recall bias, these studies were subject to exposure misclassification.

Our study significantly broadens the evidence base regarding the safety of ADHD drug use during the first trimester of pregnancy with the large population-based coverage of Quebec pregnant women, but also with regard to the inclusion criteria used in perinatal pharmacoepidemiologic studies.

Strengths and Limitations

As findings in other studies have been conducted in a cohort of pregnant women with singleton live births only, our design allowed us to assess the selection bias and whether the observed risk of malformations among singletons live births was robust. Cohorts in previous study were restricted to live births which could have resulted in underestimation of the risk due to selection bias as presented on the forest plot in this study. With linkage of data on the individual level for each pregnancy, this allowed us to analyze a large number of exposed pregnancies with detailed information regarding exposure, outcomes and potential confounders, limiting confounding. In our study, we included several potential confounding variables such as maternal underlying ADHD condition to control for indication bias, maternal psychiatric disorders, and all other comorbidities. Adjustment for the use of psychotropic drugs is important to control the underlying indication and associated factors. Data in the QPC are prospectively recorded with valid and accurate information obtained from prescriptions filled in pharmacy and based on physician diagnoses rather than based on maternal reports, therefore limiting recall bias. An important number of prescription fillings has been validated against maternal reports by Zhao et

al. with PPV and NPV values beyond 80%.⁽⁴⁶⁾ Furthermore, major congenital malformation outcomes have been validated against medical charts in the QPC.⁽⁴⁷⁾ Gestational age was defined using the first day of the last menstrual period, which was validated with patients' charts and ultrasound measures. Accurate and validated information on the exact first day of gestation decrease exposure misclassification bias for the studied time window of interest.

Despite these strengths, our study has some limitations. Although our team has shown the high reliability of prescription filling data, we cannot rule out that some women may have been nonadherent to their ADHD treatment.⁽⁴⁶⁾ Hence, nonadherence may have resulted in misclassification of exposure and thus biased the relative estimates toward the null. However, the sensitivity analysis performed defining ADHD drug exposure as at least two prescriptions filled during the first trimester were consistent with our results in the main analysis. With the increase specificity of the exposure definition, misclassification exposure is limited.^(46, 59, 60) Although we adjusted for potential confounders, we used proxies such as tobacco, alcohol and other drug dependence to partially adjust for these variables. Nonetheless, proxies' adjustment most likely resulted in the adjustment of severe instances of abuse, which could result in residual confounding. Furthermore, despite our considerable initial sample size, the size decreased substantially in stratified analysis on specific malformations. Some of the analyses were underpowered given the small number of exposed cases. The fact that QPC captures women covered by the public health care system could affect the generalizability of our results; however, Berard and colleagues have demonstrated through a validation study that women insured publicly and privately for health care had similar characteristics and comorbidities profiles.⁽³⁷⁾

5.3.7. Conclusion

In this large population-based cohort, exposure to ADHD drugs during the first trimester increased the risk of MCMS in infants, specifically cardiac birth defects. The exclusive inclusion of singleton live births in pregnancy studies, would not explain the magnitude of the risk of MCMS associated with the use of ADHD drugs. This information is important in evaluating the risks and benefits of alternative treatment strategies for ADHD in women of childbearing age and in early pregnancy,

but also for perinatal pharmacoepidemiologic studies including exclusively singleton live births that would not be affected by selection bias.

5.3.8. Acknowledgments

Disclosure of Interests

The authors have no conflicts of interest to declare that are directly or relevant to the content of this study. All authors have completed the ICMJE disclosure form.

Ethic

The study was approved by the Research Ethics Board of Sainte-Justine's Hospital Research Center (January 1, 2020 – #1740 and #2976) and databases linkage by the Commission d'accès à l'information du Québec.

Contribution to authorship

Maxim Lemelin (ML), Odile Sheehy (OS), Anick Bérard (AB)

Study concept and planning: ML, OS, AB. Acquisition of data: AB, OS. Statistical analysis: ML. Interpreted the data: ML, OS, AB. Drafted the manuscript: ML, OS, AB. Critical revision and approval of the final manuscript: ML, OS, AB.

The lead author (AB) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

Funding/Support

This study was funded by grant number 30962 of the *Fonds de recherche du Québec - Santé* (FRQS) granted to Anick Bérard and by an FRQS doctoral award granted to Maxim Lemelin. AB is recipient of a career award from the FRQS and is on the endowment Research Chair of the Famille Louis-Boivin on Medications, Pregnancy and Lactation at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal.

Role of the Funder/Sponsor

The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Code availability

Analyses were performed with SAS 9.4.

Data sharing statement

No additional data are available.

5.3.9. References

1. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr.* 2012;12:78.
2. Verkuil N, Perkins M, Fazel M. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ (Clinical research ed).* 2015;350:h2168.
3. Robison RJ, Reimherr FW, Marchant BK, Faraone SV, Adler LA, West SA. Gender differences in 2 clinical trials of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(2):213-21.
4. Quinn PO. Attention-deficit/hyperactivity disorder and its comorbidities in women and girls: an evolving picture. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10(5):419-23.
5. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2011;128(5):1007-22.
6. Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2014;28(3):179-203.
7. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugue M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC psychiatry.* 2010;10:67.
8. Wilens TE. Does the medicating ADHD increase or decrease the risk for later substance abuse? *Braz J Psychiatry.* 2003;25(3):127-8.
9. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry.* 2000;48(1):9-20.

10. Eddy LD, Jones HA, Snipes D, Karjane N, Svikis D. Associations Between ADHD Symptoms and Occupational, Interpersonal, and Daily Life Impairments Among Pregnant Women. *J Atten Disord.* 2019;23(9):976-84.
11. Louik C, Kerr S, Kelley KE, Mitchell AA. Increasing use of ADHD medications in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(2):218-20.
12. Renoux C, Shin JY, Dell'Aniello S, Fergusson E, Suissa S. Prescribing trends of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in UK primary care, 1995-2015. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):858-68.
13. Morkem R, Patten S, Queenan J, Barber D. Recent Trends in the Prescribing of ADHD Medications in Canadian Primary Care. *J Atten Disord.* 2020;24(2):301-8.
14. Anderson KN, Dutton AC, Broussard CS, Farr SL, Lind JN, Visser SN, et al. ADHD Medication Use During Pregnancy and Risk for Selected Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study, 1998-2011. *J Atten Disord.* 2020;24(3):479-89.
15. Haervig KB, Mortensen LH, Hansen AV, Strandberg-Larsen K. Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):526-33.
16. Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:242.
17. Leong C, Raymond C, Chateau D, Dahl M, Alessi-Severini S, Falk J, et al. Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry.* 2017;62(8):543-50.
18. Bagot KS, Kaminer Y. Efficacy of stimulants for cognitive enhancement in non-attention deficit hyperactivity disorder youth: a systematic review. *Addiction.* 2014;109(4):547-57.
19. Jeffers A, Benotsch EG, Koester S. Misuse of prescription stimulants for weight loss, psychosocial variables, and eating disordered behaviors. *Appetite.* 2013;65:8-13.

20. Jeffers AJ, Benotsch EG. Non-medical use of prescription stimulants for weight loss, disordered eating, and body image. *Eat Behav.* 2014;15(3):414-8.
21. Gibbs EL, Kass AE, Eichen DM, Fitzsimmons-Craft EE, Trockel M, Wilfley DE. Attention-deficit/hyperactivity disorder-specific stimulant misuse, mood, anxiety, and stress in college-age women at high risk for or with eating disorders. *J Am Coll Health.* 2016;64(4):300-8.
22. Wilens TE, Kaminski TA. Editorial: Stimulants: Friend or Foe? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020;59(1):36-7.
23. Sibley MH. Why are stimulant medication prescriptions rising globally? *Lancet Psychiatry.* 2018;5(10):774-6.
24. Compton WM, Han B, Blanco C, Johnson K, Jones CM. Prevalence and Correlates of Prescription Stimulant Use, Misuse, Use Disorders, and Motivations for Misuse Among Adults in the United States. *Am J Psychiatry.* 2018;175(8):741-55.
25. Faraone SV, Rostain AL, Montano CB, Mason O, Antshel KM, Newcorn JH. Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020;59(1):100-12.
26. Arnsten AFT. Stimulants: Therapeutic Actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(11):2376-83.
27. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12):e145-57.
28. Pottegard A, Hallas J, Andersen JT, Lokkegaard EC, Dideriksen D, Aagaard L, et al. First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(1):e88-93.
29. Bolea-Alamanac BM, Green A, Verma G, Maxwell P, Davies SJ. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(1):96-101.

30. Kallen B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2013;6(10):1221-86.
31. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Wajnberg R, Borisch C, Beck E, et al. Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(9):1176-81.
32. Cohen JM, Hernández-Díaz S, Bateman BT, Park Y, Desai RJ, Gray KJ, et al. Placental Complications Associated With Psychostimulant Use in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(6):1192-201.
33. Huybrechts KF, Broms G, Christensen LB, Einarsdottir K, Engeland A, Furu K, et al. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):167-75.
34. Cooper WO. Shedding Light on the Risks of Methylphenidate and Amphetamine in Pregnancy. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):127-8.
35. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2014;9(4):e93870.
36. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):345-53.
37. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2009;16(2):e360-9.
38. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*: Wolters Kluwer Health; 2012.
39. Kulaga S, Zargarzadeh AH, Bérard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *Bjog*. 2009;116(13):1788-95.

40. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med.* 1998;338(16):1128-37.
41. 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.
42. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2675-83.
43. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2397-407.
44. Howley MM, Carter TC, Browne ML, Romitti PA, Cunniff CM, Druschel CM. Fluconazole use and birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;214(5):657.e1-.e9.
45. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology: Saunders/Elsevier; 2013.*
46. Zhao JP, Sheehy O, Gorgui J, Berard A. Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth defects research.* 2017;109(6):423-31.
47. Blais L, Bérard A, Kettani FZ, Forget A. Validity of congenital malformation diagnostic codes recorded in Québec's administrative databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(8):881-9.
48. Lechat MF, Dolk H. Registries of congenital anomalies: EUROCAT. *Environmental health perspectives.* 1993;101 Suppl 2(Suppl 2):153-7.
49. Schechtman KB, Gray DL, Baty JD, Rothman SM. Decision-making for termination of pregnancies with fetal anomalies: analysis of 53,000 pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):216-22.

50. Finer LB, Frohwirth LF, Dauphinee LA, Singh S, Moore AM. Reasons U.S. women have abortions: quantitative and qualitative perspectives. *Perspect Sex Reprod Health*. 2005;37(3):110-8.
51. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727-38.
52. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2684-92.
53. Hertz-Picciotto I, Pastore LM, Beaumont JJ. Timing and patterns of exposures during pregnancy and their implications for study methods. *Am J Epidemiol*. 1996;143(6):597-607.
54. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environmental health perspectives*. 2000;108 Suppl 3(Suppl 3):451-5.
55. Zhu Y, Hampp C, Wang X, Albogami Y, Wei YJ, Brumback BA, et al. Validation of algorithms to estimate gestational age at birth in the Medicaid Analytic eXtract-Quantifying the misclassification of maternal drug exposure during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(11):1414-22.
56. Anderson KN, Dutton AC, Broussard CS, Farr SL, Lind JN, Visser SN, et al. ADHD Medication Use During Pregnancy and Risk for Selected Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study, 1998-2011. *J Atten Disord*. 2018;1087054718759753.
57. Pottegård A, Hallas J, Andersen JT, Løkkegaard EC, Dideriksen D, Aagaard L, et al. First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):e88-93.
58. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2013;6(10):1221-86.

59. Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn RL, Monane M, Mogun H, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *Jama*. 1998;279(18):1458-62.

60. De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology*. 1999;60(1):33-6.

5.3.10. Tables

Table 1. Association between ADHD medication use during first trimester and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths – Cohort A.

Variables		OR (95% CI)			
Major malformation	congenital	Yes, n (%) n=19,353	No, n (%) n=217,660	Crude	Adjusted ^a
Study medication exposure during the first trimester of pregnancy					
		19,285 (8.1)	217,166 (91.9)	Ref.	Ref.
		68 (12.1)	494 (87.9)	1.55 (1.21-2.00)	1.29 (1.00-1.68)
Maternal demographic characteristics					
Maternal age					
		16,555 (85.5)	187,732 (85.8)	Ref.	Ref.
		2,283 (11.8)	25,577 (11.7)	1.02 (0.97-1.06)	0.96 (0.90-1.01)
		515 (2.7)	5,435 (2.5)	1.08 (0.99-1.18)	1.03 (0.97-1.10)
		4,634 (23.9)	51,168 (23.4)	1.02 (0.97-1.06)	1.01 (0.96-1.07)
		16,207 (83.7)	180,076 (82.3)	1.11 (1.06-1.15)	1.09 (1.04-1.13)
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy					
		45 (0.3)	376 (0.1)	1.35 (0.99-1.84)	1.31 (0.97-1.62)
		2,291 (11.8)	22,396 (10.6)	1.17 (1.12-1.23)	1.07 (1.02-1.13)
		608 (3.1)	5,547 (2.5)	1.24 (1.14-1.35)	1.09 (0.99-1.19)
Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy^d					
		344 (1.8)	2,233 (1.0)	1.75 (1.56-1.97)	1.44 (1.28-1.62)
		262 (1.4)	2,067 (0.9)	1.44 (1.26-1.63)	1.28 (1.12-1.46)
		1,718 (8.9)	17,511 (8.0)	1.12 (1.06-1.18)	1.06 (1.01-1.13)
		161 (0.8)	1,233 (0.6)	1.47 (1.25-1.74)	1.13 (0.96-1.34)
		885 (4.6)	8,311 (3.9)	1.21 (1.13-1.30)	1.07 (1.00-1.16)
Maternal lifestyle in the year before pregnancy or during pregnancy					
		5 (0.03)	49 (0.02)	1.13 (0.44-2.91)	0.74 (0.29-1.93)
		194 (1.0)	1,093 (0.5)	1.70 (1.48-2.01)	1.14 (1.01-1.29)
Health services usage in the year before pregnancy					

Visits to a general practitioner				
0	7,288 (37.7)	85,735 (39.2)	Ref.	Ref.
1-2	6,245 (32.3)	71,164 (32.5)	1.03 (0.99-1.07)	1.06 (1.02-1.10)
≥3	5,820 (30.0)	61,845 (28.3)	1.10 (1.06-1.14)	1.07 (1.02-1.11)
Visits to other specialists				
0	10,731 (55.4)	126,791 (57.9)	Ref.	Ref.
1-2	4,621 (23.9)	51,735 (23.7)	1.06 (1.02-1.09)	1.05 (1.01-1.08)
≥3	4,001 (20.7)	40,218 (18.4)	1.17 (1.13-1.22)	1.11 (1.06-1.16)
ED visit or Hospitalisation	7,620 (24.3)	69,988 (19.4)	1.20 (1.16-1.24)	1.02 (0.97-1.06)
No. of other medications used^e				
0	10,734 (55.5)	128,214 (58.6)	Ref.	Ref.
1-2	6,876 (35.5)	74,972 (34.3)	1.09 (1.06-1.13)	1.05 (1.01-1.08)
3-5	1,485 (7.7)	13,790 (6.3)	1.28 (1.21-1.36)	1.08 (1.02-1.15)
≥6	258 (1.3)	1,768 (1.0)	1.73 (1.52-1.98)	1.21 (1.06-1.39)
Calendar year				
1998	217 (1.2)	4,036 (1.8)	Ref.	Ref.
1999	899 (4.7)	16,814 (7.6)	0.99 (0.86-1.15)	0.98 (0.85-1.16)
2000	858 (4.4)	16,406 (7.5)	0.97 (0.83-1.13)	0.98 (0.84-1.14)
2001	810 (4.2)	16,063 (7.3)	0.94 (0.80-1.09)	0.94 (0.81-1.10)
2002	936 (4.9)	15,806 (7.2)	0.94 (0.79-1.07)	0.94 (0.80-1.12)
2003	1,169 (6.1)	13,967 (6.3)	1.57 (1.35-1.82)	1.56 (1.34-1.81)
2004	1,084 (5.6)	10,590 (4.8)	1.91 (1.65-2.21)	1.91 (1.64-2.22)
2005	1,170 (6.1)	10,857 (4.8)	2.02 (1.74-2.34)	2.01 (1.73-2.33)
2006	1,200 (6.3)	11,776 (5.3)	1.91 (1.64-2.21)	1.90 (1.64-2.20)
2007	1,197 (6.2)	12,461 (5.7)	1.80 (1.5-2.09)	1.79 (1.54-2.08)
2008	1,300 (6.8)	12,978 (5.8)	1.88 (1.62-2.18)	1.87 (1.61-2.16)
2009	1,158 (6.0)	12,501 (5.6)	1.73 (1.50-2.02)	1.73 (1.49-2.01)
2010	923 (4.8)	9,368 (4.2)	1.85 (1.59-2.15)	1.84 (1.58-2.14)
2011	1,044 (5.4)	10,068 (4.6)	1.95 (1.67-2.26)	1.93 (1.66-2.25)
2012	1,346 (7.0)	11,178 (5.1)	2.25 (1.94-2.61)	2.24 (1.94-2.60)
2013	1,564 (8.1)	12,740 (5.8)	2.29 (1.97-2.66)	2.28 (1.98-2.65)
2014	1,866 (9.7)	14,444 (6.6)	2.41 (2.09-2.78)	2.40 (2.08-2.78)
2015	612 (3.3)	6,691 (3.0)	1.79 (1.52-2.10)	1.70 (1.45-2.00)

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ED, emergency department visit; ref, reference; OR, Odds Ratio; CI, confidence intervals; NA, not applicable. *Other than stimulants/nonstimulants for ADHD, hypertension, diabetes and asthma. Comparison with children unexposed to ADHD stimulants or nonsimulants during pregnancy and calculated by Pearson χ^2 test for categorical variables and ANOVA for continuous variables.

^a Adjusted for maternal age at delivery, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.

^b Based on prescriptions filled for ADHD during 1st trimester.

^c Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders, dissociative and conversion disorders, phobic disorders, obsessive-compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorders, disorders of adult personality and behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence.

^d Based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescriptions filled.

^e No. of medications used other than ADHD medication and comorbidities medication listed above.

Table 2. Type of ADHD medication use during first trimester and risk of major congenital malformations by organ system in a cohort of singleton livebirths – Cohort A.

Variables	Cohort A - 237,013		OR (95% CI)	
	Major congenital malformation Yes, n (%) n=19,353	No, n (%) n=217,660	Crude	Adjusted ^a
Eye, ear, face and neck				
Exposure during first trimester				
Non-exposed	680 (0.3)	235,771 (99.7)	Ref.	Ref.
Exposed	6 (0.9)	556 (99.1)	2.50 (0.93-6.70)	1.95 (0.73-6.41)
Circulatory system				
Exposure during first trimester				
Non-exposed	4,014 (1.7)	232,437 (98.3)	Ref.	Ref.
Exposed	16 (2.9)	546 (97.1)	1.71 (1.09-2.74)	1.31 (1.00-1.96)
Ventricular/atrial septal defect^b				
Exposure during first trimester				
Non-exposed	2,948 (1.2)	233,493 (98.8)	Ref.	Ref.
Exposed	13 (2.3)	559 (97.7)	1.87 (1.07-3.25)	1.32 (1.01-2.14)
Digestive system				
Exposure during first trimester				
Non-exposed	1,233 (0.5)	235,218 (99.5)	Ref.	Ref.
Exposed	5 (0.9)	557 (99.1)	1.72 (0.72-4.15)	1.61 (0.63-3.79)
Musculoskeletal system				
Exposure during first trimester				
Non-exposed	7,016 (2.9)	229,437 (97.1)	Ref.	Ref.
Exposed	20 (3.6)	540 (96.4)	1.21 (0.78-1.90)	1.08 (0.60-1.49)

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ref, reference; OR, Odds Ratio; CI, confidence intervals.

Results are provided when defects were identified for the ADHD medication type in the study population.

Significant prevalence OR were bolded.

^aAdjusted for sociodemographic variables (maternal age, urban dwelling, recipient of social assistance) as well as maternal comorbidities measured within 12 months before the first day of gestation (hypertension, diabetes, asthma, epilepsy, thyroid disorders, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, and other medication use) and during the first trimester (alcohol, tobacco and drug dependence) as well as calendar year and healthcare usage in the year prior and during the first trimester. ^b

^bVentricular/atrial septal defects are a subset of cardiac malformations.

Table 3. Association between ADHD medication use during first trimester and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths and stillbirths – Cohort B.

Variables		OR (95% CI)			
Major malformation	congenital	Yes, n (%) n=19,637	No, n (%) n=218,989	Crude	Adjusted ^a
Study medication exposure during the first trimester of pregnancy					
		19,568 (8.2)	218,491 (91.8)	Ref.	Ref.
		69 (12.0)	498 (88.0)	1.56 (1.16-2.02)	1.27 (1.01-1.64)
Maternal demographic characteristics					
Maternal age					
		16,778 (85.4)	187,967 (85.8)	Ref.	Ref.
		2,331 (11.9)	25,584 (11.7)	1.03 (0.98-1.07)	0.94 (0.91-0.98)
		528 (2.7)	5,438 (2.5)	1.09 (1.00-1.20)	0.96 (0.87-1.04)
		4,710 (23.8)	51,277 (23.4)	1.01 (0.96-1.05)	1.00 (0.94-1.06)
		16,448 (83.8)	180,304 (82.3)	1.11 (1.06-1.15)	0.93 (0.87-1.01)
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy					
	Attention Deficit Hyperactivity disorder	45 (0.3)	378 (0.1)	1.33 (0.98-1.81)	1.30 (0.96-1.64)
	Mood and anxiety disorder	2,329 (11.9)	22,426 (10.2)	1.17 (1.12-1.23)	1.07 (1.01-1.12)
	Other psychiatric disorders ^c	617 (3.1)	5,559 (2.5)	1.24 (1.14-1.35)	1.09 (1.00-1.19)
Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy^d					
	Chronic/gestational diabetes	350 (1.8)	2,235 (1.0)	1.76 (1.57-1.97)	1.43 (1.27-1.61)
	Chronic/gestational hypertension	266 (1.4)	2,067 (0.9)	1.43 (1.26-1.63)	1.28 (1.12-1.46)
	Asthma	1,739 (8.9)	17,545 (8.0)	1.11 (1.05-1.17)	1.06 (1.01-1.12)
	Epilepsy	165 (0.8)	1,233 (0.6)	1.48 (1.25-1.75)	1.14 (0.96-1.35)
	Thyroid disorders	894 (4.6)	8,316 (3.8)	1.21 (1.13-1.30)	1.07 (1.00-1.15)
Maternal lifestyle in the year before pregnancy or during pregnancy					
	Tobacco dependence	5 (0.03)	49 (0.02)	1.10 (0.42-2.87)	0.75 (0.29-1.95)
	Alcohol dependence	194 (1.0)	1,093 (0.5)	1.71 (1.47-2.01)	1.15 (1.02-1.29)
Health services usage in the year before pregnancy					
Visits to a general practitioner					
		7,387 (37.6)	85,844 (39.2)	Ref.	Ref.
		6,334 (32.3)	71,232 (32.5)	1.03 (1.00-1.07)	1.05 (1.01-1.09)
		5,916 (30.1)	61,913 (28.3)	1.11 (1.07-1.15)	1.08 (1.04-1.13)
Visits to other specialists					
		10,864 (55.3)	126,949 (58.0)	Ref.	Ref.
		4,687 (23.9)	51,787 (23.6)	1.06 (1.02-1.10)	1.04 (1.01-1.08)
		4,086 (20.8)	40,253 (18.4)	1.18 (1.14-1.23)	1.13 (1.08-1.18)
	ED visit or Hospitalisation	4,364 (22.2)	41,820 (19.1)	1.21 (1.16-1.25)	0.97 (0.92-1.01)
No. of other medications used^e					
		10,888 (55.5)	128,367 (58.6)	Ref.	Ref.
		6,976 (35.5)	75,037 (34.3)	1.09 (1.06-1.13)	1.04 (1.01-1.07)
		1,509 (7.6)	13,816 (6.3)	1.28 (1.21-1.36)	1.08 (1.02-1.15)

≥6	264 (1.4)	1,769 (0.8)	1.75 (1.53-1.99)	1.24 (1.08-1.42)
Calendar year				
1998	226 (1.1)	4,064 (1.8)	Ref.	Ref.
1999	916 (4.7)	16,865 (7.7)	0.98 (0.84-1.14)	0.98 (0.84-1.01)
2000	874 (4.5)	16,442 (7.5)	0.96 (0.83-1.11)	0.96 (0.83-1.11)
2001	821 (4.2)	16,103 (7.4)	0.92 (0.79-1.07)	0.92 (0.79-1.07)
2002	949 (4.8)	15,829 (7.2)	1.08 (0.93-1.25)	1.08 (0.83-1.26)
2003	1,193 (6.1)	13,990 (6.4)	1.53 (1.33-1.78)	1.52 (1.34-1.76)
2004	1,103 (5.6)	10,591 (4.8)	1.87 (1.62-2.17)	1.86 (1.61-2.18)
2005	1,196 (6.0)	10,854 (4.9)	1.98 (1.71-2.29)	1.98 (1.72-2.30)
2006	1,226 (6.2)	11,773 (5.4)	1.87 (1.62-2.17)	1.88 (1.62-2.18)
2007	1,217 (6.2)	12,474 (5.7)	1.76 (1.52-2.04)	1.76 (1.51-2.05)
2008	1,319 (6.7)	12,990 (5.9)	1.83 (1.58-2.12)	1.82 (1.59-2.12)
2009	1,177 (6.0)	12,499 (5.7)	1.70 (1.47-1.96)	1.70 (1.47-1.97)
2010	932 (4.8)	9,373 (4.3)	1.80 (1.55-2.09)	1.80 (1.55-2.10)
2011	1,058 (5.3)	10,074 (4.6)	1.89 (1.63-2.19)	1.90 (1.64-2.21)
2012	1,355 (7.0)	11,186 (5.1)	2.18 (1.89-2.52)	2.18 (1.87-2.53)
2013	1,574 (8.0)	12,742 (5.8)	2.22 (1.93-2.57)	2.21 (1.92-2.58)
2014	1,885 (9.6)	14,444 (6.6)	2.34 (2.03-2.70)	2.33 (2.01-2.69)
2015	616 (3.1)	6,696 (3.1)	1.66 (1.42-1.94)	1.65 (1.39-1.96)

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ED, emergency department visit; ref, reference; OR, Odds Ratio; CI, confidence intervals; NA, not applicable. *Other than stimulants/nonstimulants for ADHD, hypertension, diabetes and asthma. Comparison with children unexposed to ADHD stimulants or nonsimulants during pregnancy and calculated by Pearson χ^2 test for categorical variables and ANOVA for continuous variables.

^a Adjusted for maternal age at delivery, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.

^b Based on prescriptions filled for ADHD during 1st trimester.

^c Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders, dissociative and conversion disorders, phobic disorders, obsessive-compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorders, disorders of adult personality and behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence.

^d Based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescriptions filled.

^e No. of medications used other than ADHD medication and comorbidities medication listed above.

Table 4. Association between ADHD medication use during first trimester and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions – Cohort C.

Variables				OR (95% CI)	
Major congenital malformation	Yes, n (%) n=31,402	No, n (%) n=360,709	Crude	Adjusted ^a	
Study medication exposure during the first trimester of pregnancy					
Non-exposed	31,238 (8.0)	359,522 (92.0)	Ref.	Ref.	
Exposed ^b	164 (12.1)	1,187 (87.9)	1.57 (1.33-1.84)	1.38 (1.17-1.63)	
Maternal demographic characteristics					
Maternal age					
<35 y	26,857 (85.5)	305,689 (84.7)	Ref.	Ref.	
35-39 y	3,551 (11.3)	42,776 (11.9)	0.96 (0.92-0.99)	0.92 (0.88-0.95)	
≥40 y	994 (3.2)	12,244 (3.4)	0.93 (0.87-1.00)	0.87 (0.81-0.93)	
Welfare recipient	8,610 (27.4)	92,764 (26.7)	1.02 (0.98-1.06)	1.01 (0.97-1.06)	
Urban dweller	26,269 (83.7)	306,125 (84.8)	0.92 (0.89-0.95)	0.91 (0.88-0.94)	
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during the first trimester					
Attention Deficit Hyperactivity disorder	108 (0.3)	821 (0.2)	1.50 (1.22-1.83)	1.41 (1.04-1.71)	
Mood and anxiety disorder	4,541 (14.4)	42,600 (11.8)	1.25 (1.21-1.29)	1.11 (1.07-1.15)	
Other psychiatric disorders ^c	1,303 (4.1)	10,832 (3.0)	1.38 (1.30-1.46)	1.14 (1.07-1.22)	
Maternal comorbidities in the year prior to or during the first trimester^d					
Chronic/gestational diabetes	484 (1.5)	3,103 (0.8)	1.78 (1.62-1.96)	1.43 (1.29-1.58)	
Chronic/gestational hypertension	262 (1.4)	3,622 (1.0)	1.39 (1.26-1.54)	1.20 (1.08-1.33)	
Asthma	3,055 (9.7)	29,974 (8.3)	1.18 (1.13-1.22)	1.07 (1.03-1.12)	
Epilepsy	300 (1.0)	2,287 (0.6)	1.49 (1.32-1.69)	1.09 (0.96-1.24)	
Thyroid disorders	1,250 (4.0)	11,714 (3.2)	1.23 (1.16-1.31)	1.11 (1.04-1.18)	
Maternal lifestyle in the year before pregnancy or during pregnancy					
Tobacco dependence	7 (0.03)	64 (0.02)	1.24 (0.56-2.75)	0.74 (0.33-1.64)	
Alcohol dependence	282 (0.9)	1,443 (0.4)	1.71 (1.46-1.98)	1.16 (1.02-1.31)	
Health care utilization in the year before pregnancy					
Visits to a general practitioner					
0	11 384 (36.3)	138,237 (38.3)	Ref.	Ref.	
1-2	9 877 (31.5)	114,559 (31.7)	1.04 (1.02-1.07)	1.01 (0.99-1.04)	
≥3	10 141 (32.2)	107,913 (29.9)	1.13 (1.10-1.17)	0.99 (0.96-1.02)	
Visits to other specialists					
0	17,405 (55.4)	211,749 (58.7)	Ref.	Ref.	
1-2	7,400 (23.6)	83,430 (23.1)	1.08 (1.05-1.11)	1.05 (1.02-1.07)	
≥3	6,597 (21.0)	65,530 (18.2)	1.21 (1.17-1.25)	1.07 (1.04-1.11)	
ED visit or Hospitalisation	7,620 (24.3)	69,988 (19.4)	1.31 (1.28-1.35)	1.15 (1.11-1.19)	
No. of other medications used^e					
0	10,734 (55.5)	128,214 (58.6)	Ref.	Ref.	
1-2	6,876 (35.5)	74,972 (34.3)	1.14 (1.11-1.17)	1.08 (1.06-1.11)	

3-5	1,485 (7.7)	13,790 (6.3)	1.40 (1.34-1.45)	1.22 (1.16-1.27)
≥6	258 (1.3)	1,768 (0.8)	2.07 (1.89-2.27)	1.56 (1.42-1.72)
Calendar year				
1998	786 (2.5)	11,802 (3.3)	Ref.	Ref.
1999	1,744 (5.6)	27,942 (7.7)	0.94 (0.86-1.02)	0.94 (0.87-1.02)
2000	1,654 (5.5)	27,311 (7.5)	0.91 (0.83-0.99)	0.90 (0.83-0.98)
2001	1,584 (5.1)	27,088 (7.5)	0.88 (0.80-0.96)	0.87 (0.80-0.95)
2002	1,800 (5.7)	27,006 (7.4)	1.00 (0.92-1.09)	0.99 (0.91-1.08)
2003	1,865 (6.0)	21,611 (5.9)	1.29 (1.18-1.41)	1.26 (1.16-1.37)
2004	1,722 (5.5)	17,150 (4.7)	1.50 (1.38-1.64)	1.46 (1.34-1.60)
2005	1,827 (5.8)	17,518 (4.8)	1.56 (1.43-1.70)	1.52 (1.39-1.66)
2006	1,945 (6.2)	18,424 (5.1)	1.58 (1.45-1.72)	1.54 (1.42-1.68)
2007	1,817 (5.8)	19,132 (5.3)	1.42 (1.30-1.55)	1.39 (1.27-1.52)
2008	1,969 (6.3)	19,357 (5.3)	1.53 (1.40-1.66)	1.49 (1.37-1.62)
2009	1,670 (5.3)	18,225 (5.0)	1.38 (1.26-1.50)	1.34 (1.23-1.47)
2010	1,359 (4.4)	15,496 (4.3)	1.32 (1.21-1.45)	1.29 (1.18-1.41)
2011	1,644 (5.3)	16,859 (4.6)	1.47 (1.34-1.60)	1.43 (1.31-1.56)
2012	2,027 (6.5)	19,093 (5.2)	1.60 (1.47-1.74)	1.55 (1.43-1.69)
2013	2,364 (7.5)	21,976 (6.0)	1.62 (1.49-1.76)	1.57 (1.45-1.71)
2014	2,754 (8.8)	25,301 (7.0)	1.63 (1.50-1.77)	1.58 (1.46-1.72)
2015	871 (2.8)	9,418 (2.7)	1.39 (1.26-1.54)	1.41 (1.28-1.56)

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ED, emergency department visit; ref, reference; OR, Odds Ratio; CI, confidence intervals; NA, not applicable. *Other than stimulants/nonstimulants for ADHD, hypertension, diabetes and asthma. Comparison with children unexposed to ADHD stimulants or nonsimulants during pregnancy and calculated by Pearson χ^2 test for categorical variables and ANOVA for continuous variables.

^a Adjusted for maternal age at delivery, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.

^b Based on prescriptions filled for ADHD during 1st trimester.

^c Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders, dissociative and conversion disorders, phobic disorders, obsessive-compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorders, disorders of adult personality and behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence.

^d Based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescriptions filled.

^e No. of medications used other than ADHD medication and comorbidities medication listed above.

5.3.11. Figures

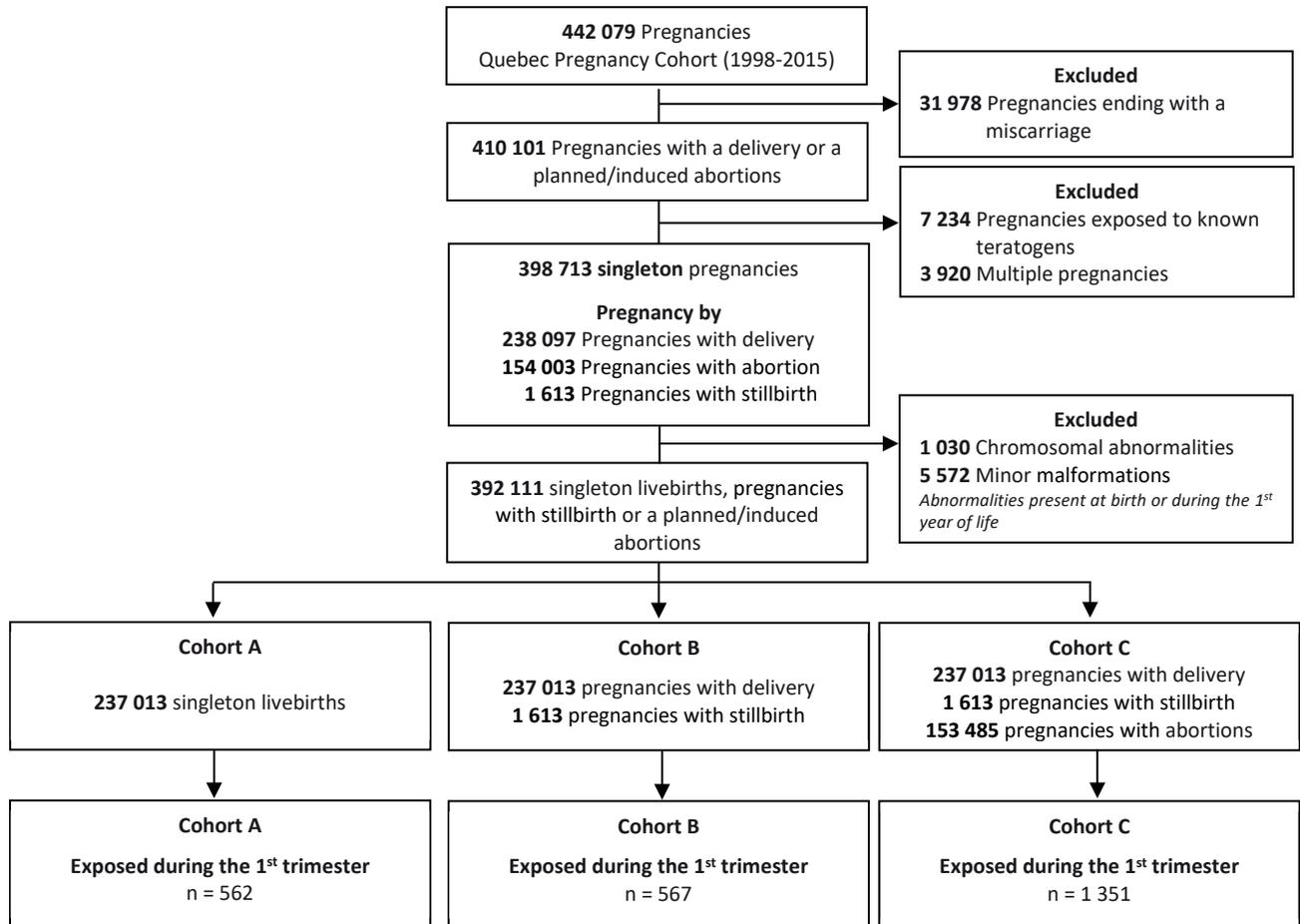


Figure 1. Study flow chart. Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; MCMs, Major congenital malformations.

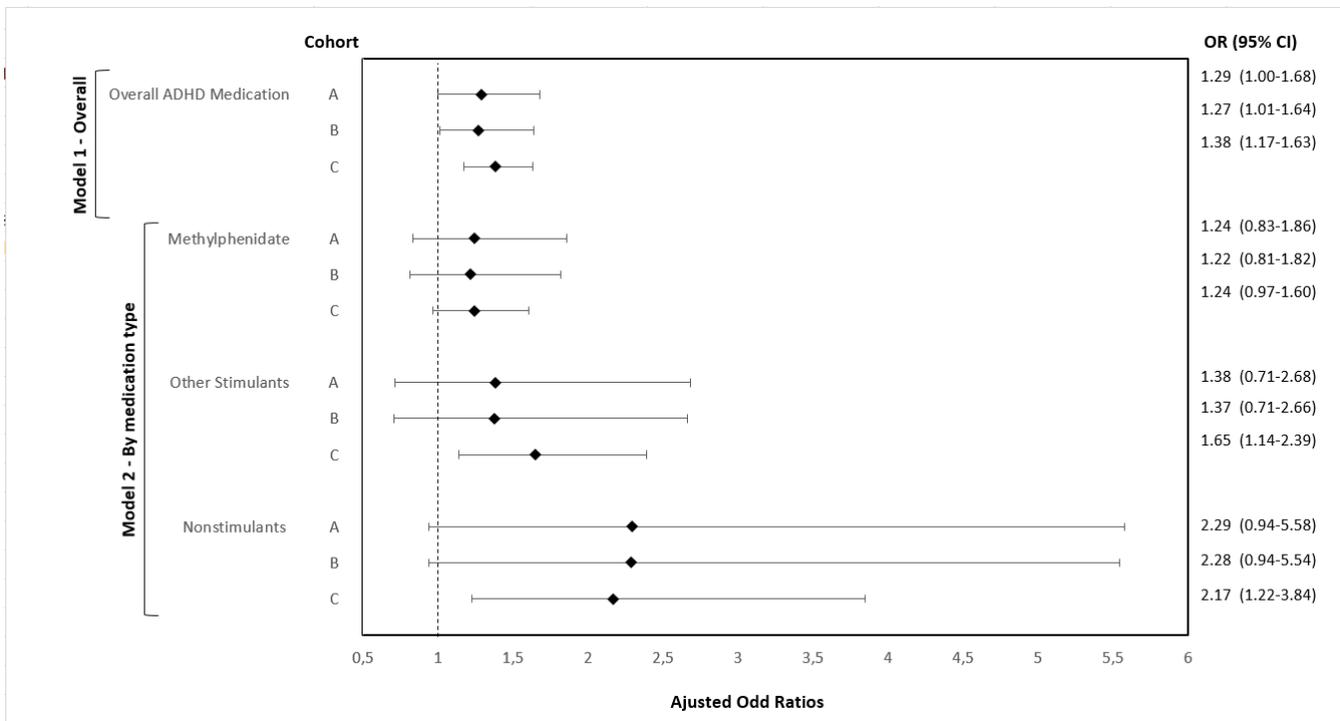


Figure 2. Association between ADHD medication use during the first trimester of the pregnancy and the risk of major congenital malformations - Overall and by medication type. Abbreviations: Cohort A: livebirths; Cohort B: livebirths and stillbirths, Cohort C: livebirths, planned/induced abortions and stillbirths; ADHD, Attention Deficit Disorder with or without Hyperactivity; OR, Odds Ratio; *Adjusted for sociodemographic variables (maternal age at delivery, urban dwelling, recipient of social assistance) as well as maternal comorbidities measured within 12 months before the first day of gestation (hypertension, diabetes, asthma, epilepsy, thyroid disorders, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, and other medication use) and during the first trimester (alcohol, tobacco and drug dependence) as well as calendar year and healthcare usage in the year prior and during the first trimester.^aMethylphenidate is a stimulant medication.^bOther stimulants included dexamphetamine, amphetamine mix salt, and lisdexamfetamine. ^cNonstimulants included atomoxetine and guanfacine.

5.3.12. Supplemental material

Association between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) drug use during pregnancy and risk of major congenital malformations among singleton live births, stillbirths and planned/induced abortions: *Underestimation of risk of birth defects due to selection bias.* International Journal of Epidemiology.

Table S1. List of fetotoxic drug used in those excluded from the study population

Table S2. ADHD type-specific medications – Anatomical Therapeutic Chemical Classification

Table S3. ICD-9 and ICD-10 Diagnostic codes used to identify major congenital malformation by organ.

Table S4. International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for tobacco, alcohol and drug dependence.

Table S5. List of diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10) and medication used for the identification of maternal comorbidities.

Table S6. International Classification of Diseases, 9th-10th revisions diagnostic codes for ADHD

Table S7. Association between ADHD medication use in women who filled at least two prescriptions during first trimester and the risk of major congenital malformations among all cohorts in the study – Sensitivity analysis.

Additional information about the manuscript submitted

Table S1. List of known fetotoxic drugs excluded from the study population.

Class	Common Denomination
Androgens	Danazol, testosterone, methyltestosterone
Angiotensin-receptor blocker (arb)	Candersartan, candersartan/HCTZ, eprosartan, eprosartan/HCTZ, irbesartan, irbesartan/HCTZ, losartan, losartan/HCTZ, olmesartan, olmesartan/HCTZ, telmisartan, telmisartan/HCTZ, valsartan, valsartan/HCTZ
Angiotensin converting enzyme (ace) inhibitors	Benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinalapril, ramipril, trandolapril, verapamil
Anti-coagulants	Warfarin
Antiepileptics	Acetazolamide, carbamazepin, eslicarbazepine, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampamel, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, primidone, valproic acid, rufinamide, sodium divalproex, sodium valproate, topiramate, sodium valproate, stiripentol, tiagabine, topiramate, vigabatrin, zonisamide
Antineoplastic agents	Anastrozole, bicalutamide, busereline, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, etoposide, exemestane, fluorouracile, flutamide, gosereline, hydrosyuree, ifosfamide, interferon alfa-2B, interferon alfa-2B, letrozole, melphalan, mercaptopurine, methotrexate, nilutamide, procarbazine, tamoxifen, thioguanine, tretinoin, triptoreline
Anti-thyroid drugs	Methimazole, propylthiouracil
Statins	Atorvastatin, amlodipine/atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatine, lovastatin/nicotinic acid, pravastatin, pravastatin /ASA, rosuvastatin, simvastatin
Systemic retinoids	Isotretinoin, acitretin, etretinate, tretinoin (retinoic acid), retinol, retinal, adapalene, bexarotene, tazarotene
Tetracycline derivative	Nicoumalone, doxycyclin, minocyclin, streptomycyn, tetracycline
Others	Amiodarone, diethylstilbestrol, dihydroergotamine, fluconazole, leflunomide, lithium (carbonate de), lithium (citrate de), methotrexate, penicillamine, cyclophosphamide, misoprostol, diclofenac/misoprostol, quinine

Note: Pregnancies were excluded from the study population because of exposures to fetotoxic drugs during the first trimester (see Figure 1).

Table S2. ADHD type-specific medications – Anatomical Therapeutic Chemical Classification

ADHD class-specific medications	Generic Drug name	ATC codes
Stimulants	Amphetamine	N06BA01
	Dexamphetamine	N06BA02
	Lisdexamfetamine	N06BA12
	Methylphenidate	N06BA04
Nonstimulants	Atomoxetine	N06BA09
	Guanfacine	C02AC02

Abbreviation: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification

Table S3. ICD-9 and ICD-10 Diagnostic codes used to identify major congenital malformations by organ system.

Congenital malformation	ICD-9 diagnostic codes	ICD-10 diagnostic codes
Major congenital malformations overall	740-759 excluding minor congenital malformations (743.6, 744.1, 744.2-744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2-757.6, 757.8, 757.9)	Q00-Q89 excluding minor congenital malformations (Q10, Q162, Q17-Q182, Q184-Q189, Q250, Q270, Q381, Q515, Q516, Q520-Q527, Q53, Q664-Q666, Q69, Q70, Q81-Q84, Q950-Q952, Q954, Q955, Q959)
Nervous system	740-742	Q00-Q07
Eye, ear, face and neck	743-744	Q10-Q18
Circulatory system	745-747	Q20-Q28
Respiratory system	748	Q30-Q34
Digestive system	749-751	Q35-Q45
Genital organs	752	Q50-Q56
Urinary system	753	Q60-Q64
Musculoskeletal system	754-756	Q65-Q79
Other congenital malformations	757 and 759	Q80-Q89
Cardiac malformations	745-746	Q20-Q22
Ventricular/atrial septal defect	745.4 and 745.5	Q21.0-Q21.2
Omphalocele	756.7	Q79.2
Craniosynostosis	756.0	Q75
Cleft palate	749	Q35-Q37

Note: Minor malformations were not considered as they are likely diagnosed selectively (hence leading to detection bias, misclassification of the outcome); chromosomal abnormalities were excluded as they are unlikely related to the drug of interest in the study.

Table S4. International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for tobacco, alcohol and drug dependence.

ICD-9 and ICD-10 codes for lifestyle variables

Tobacco dependence
ICD-9 codes: 305.0, 305.1 and 649.0
ICD-10 codes: F17, O99.33, Z71.6, and Z72.0
Alcohol dependence
ICD-9 codes: 303, 305.0 and 980
ICD-10 codes: F10, O99.31
Other drugs dependence
ICD-9 codes: 304.0, 304.2, 304.3, 304.4, 304.5, 304.6, 304.7, 304.8 and 304.9
ICD-10 codes: F11, F12, F14, F15, F16, F18, F19

Abbreviations: ICD, International Classification of Diseases.

Table S5. List of diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10) and medications used for the identification of maternal comorbidities.

Hypertension	
<u>Diagnostic codes:</u>	
ICD-9 codes: 401.0-405.9, 642.0-642.9 and 796.2	
ICD-10 codes: I100, I101, I150, I151, I152, I158, I159, O10, O11, O12, O13, O14, O15 and O16	
<u>Medication generic codes:</u>	
Generic name	Quebec generic code
Clonidine	10751
Methyldopa	6136
Hydralazine	4524
Minoxidil	41564
Doxazosine	45625
Prazosin	37742
Terazosin	45520
Acebutolol	45463
Atenolol	43670 - 46325 - 46315
Bisoprolol	47355
Carvedilol	47199 - 46319
Labetalol	45243
Metoprolol	38275 - 46763 - 46780
Nadolol	40563
Oxprenolol	42162
Pindolol	39016
Pindolol-HCTZ	45408
Propranolol	8229
Sotalol	44866
Timolol	38314

Amlodipine	47006
Felodipine	45624
Nifedipine	42708 - 46388 - 46469
Nifedipine-AAS	47751
Nimodipine	45532
Diltiazem	43228 - 47247
Cilazapril	47056
Cilazapril-HCTZ	47320
Spironolactone	9100 - 46572
Ethacrynique	3562
Furosemide	4173
Amiloride	41759
Amiloride-HCTZ	41772
Hydrochlorothiazide	4537
Chlorthalidone	1976
Indapamide	43397
Metolazone	19440
Amiloride-HCTZ	41772
Spironolactone-HCTZ	38158
Triamterene-HCTZ	38197
Triamterene	9763
Aliskirene	47706
Aliskirene-HCTZ	47823

Diabetes

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 250.0-250.9, 271.4 and 790.2

ICD-10 codes: E10-E14 and R73

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Metformin	5824 - 47208
Glucagon	4238
Chlorpropamide	1937
Glyburid	4264
Tolbutamide	9672 - 15184
Gliclazide	46056 - 47329
Glimepiride	46799 - 47427
Acarbose	46300 - 47151
Pioglitazone	46678 - 47392
Rosiglitazone	47371 - 46642
Rosiglitazone/Metformin	46862
Rosiglitazone/Glimepiride	47652
Nateglinide	46810
Repaglinide	47357 - 46568
Saxagliptine	47817
Sitagliptine	47715
Sitagliptine/Metformin	47807 - 47832
Insulin aspart	46798 - 47424
Insulin aspart/ Insulin aspart protamine	
Insulin glulisine	47749
Insulin isophane bio-synthetic	44164
Insulin lispro	46322 - 47206
Insulin crystal zinc bio-synthetic	44489
Insulin crystal zinc and isophane bio-synthetic	45531
Insulin aspart/insulin aspart protamine	47615

Insulin detemir	47586
Insulin glargine	47536
Insulin lispro/insulin lispro protamine	47426
Insulin globine zinc	4823
Insulin sulfate	4888
Insulin crystal zinc (porc)	18296
Insulin protamine zinc (beef)	18309
Insulin protamine zinc (porc)	18322
Insulin isophane (porc)	18335
Insulin isophane (beef)	18348
Insulin slow release (beef and porc)	39120
Insulin isophane (beef and porc)	39133
Insulin protamine zinc (beef and porc)	39146
Insulin semi-slow release (beef and porc)	39159
Insulin ultra-slow release (beef and porc)	39172
Insulin crystal zinc (beef and porc)	39185
Insulin isophane (beef)*	39458
Insulin protamine zinc (beef)*	39484
Insulin protamine zinc (porc)*	39497
Insulin crystal zinc (beef)*	39523
Insulin slow release (porc)	41655
Insulin crystal zinc (porc)/ insulin isophane (porc)	43033
Insulin crystal zinc (beef)	43735
Insulin isophane semi-biosynthetic of human sequence	44151
Insulin slow release semi-biosynthetic of human sequence	44476
Insulin crystal zinc semi-biosynthetic of human sequence	44502
Insulin ultraslow release semi-biosynthetic of human sequence	44996

Insulins isophane and crystal zinc semi-biosynthetic of human sequence	45405
Insulin slow release biosynthetic of human sequence	45415
Insulin ultraslow release biosynthetic of human sequence	45483
Insulins isophane and crystal zinc biosynthetic of human sequence	45511
Insulins crystal zinc and isophane semi-biosynthetic of human sequence	45534
Insulin crystal zinc (beef and porc)	46536
Insulin isophane (beef and porc)	46537
Insulin slow release (beef and porc)	46538
Insulin isophane(human)/ insulin injectable(human)	46592
Insulin isophane (human)	46602
Insulin injectable (human)	46603
Insulin lispro/insulin isophane (human)	46607
Insulin crystal zinc (porc)*	47004
Insulin lispro/ insulin lispro protamine	47426

Asthma

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 493.0, 493.1, 493.3-493.9

ICD-10 codes: E10-E14 and R73

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Aminophylline	364, 46428
Beclomethasone	780
Budesonide	45499
Budesonide/ formoterol	47428, 46800
Sodium Chromoglycate	39419, 47315
Disodium cromoglycate	2223
Epinephrine	3380

Epinephrine	3406
Epinephrine racemic	3419
Fenoterol	38548
Flunisolide	38730
Fluticasone	47050, 46435
Formoterol	47231
Formoterol	47271, 46430
Formoterol / budesonide	47428
Ipratropium (bromide)	43124, 46640
Ipratropium (bromide)/ salbutamol (sulfate)	47186, 46302
Isoproterenol (chlorhydrate)	5083
Isoproterenol (chlorhydrate)/ phenylephrine (bitartrate)	5096
Isoproterenol (chlorhydrate)/ phenylephrine (chlorhydrate)	5109
Isoproterenol (sulfate)	5070
Ketotifen (fumarate)	45555, 46752
Sodium Montelukast	47303, 47302, 46467
Sodium Nedocromil	47033, 45563, 46463
Orciprenaline (sulfate)	6721
Oxtriphylline	43475
Pirbuterol (acetate)	47153, 46299
Procaterol hemihydrate (chlorhydrate)	45547
Salbutamol	10530
Salbutamol (sulfate)	33634, 46737
Salmeterol (xinafoate)/fluticasone (propionate)	47335, 46597
Salmeterol (xinafoate)	47112, 46247
Terbutaline (sulfate)	34180
Theophylline	9464, 46847, 9490,

Theophylline/dextrose	44944
Triamcinolone (acetonide)	9737
Zafirlukast	47266, 46401
Ciclesonide	47626
Momethason	45581
Momethason/Formeterol	
Zolair	

Mood and anxiety disorders, and Other Psychiatric disorders¹

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 296, 309, 311, 300.0 and 300.4

ICD-10 codes: F30, F31, F32, F33, F34, F38, F39, F40, F41 and F43

<u>Medication</u>	<u>generic</u>	<u>codes:</u>	<u>Quebec generic code</u>
Generic name			
Citalopram			46543 - 47317
Escitalopram			47553
Fluoxetine			45504
Fluvoxamine			45633
Paroxetine			46164 - 47061
Sertraline			45630
Duloxetine			47714
Venlafaxine			46244 - 47118
Isocarboxazid			5018
Phenelzine			7280
Tranlycypromine			9698
Amitriptyline			442 - 429 - 46836
Amoxapine			43696
Clomipramine			14781

Desipramine	2522
Doxepin	3198
Imipramine	4784
Maprotiline	37443
Nortriptyline	46835 - 6578
Protriptyline	8294
Trimipramine	9906
Bupropion	46435 - 47285
Buspirone	45609
Maprotiline	37443
Mirtazapine	46744 - 47408
Trazodone	43137
Moclobemide	46427 - 47005
L-tryptophane	42058
Nefazodone	46235 - 47093

Thyroid diseases

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 244.0-244.9 and 242.9

ICD-10 codes: E01, E02, E03 and E05

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Levothyroxine (sodium)	5252 - 46574
Liothyronine (sodium)/levothyroxine (sodium)	33842
Liothyronine (sodium)	5317 - 46457 - 46474
Methimazole	40836
Propylthiouracil	8242

Epilepsy

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 345.0-345.9

ICD-10 codes: G400-G419

Medication generic codes:

Generic name	Quebec generic code
Carbamazepine	1404
Ethosuximide	3757
Divalproex	44073
Gabapentin	46229, 47100
Lamotrigin	46248, 47110
Levetiracetam	47463
Oxcarbazepin	46805, 47430
Pregabalin	47571
Valproate	39393
Topiramate	46359, 47229
Valproic acid	38951
Vigabatrin	46477, 47080, 46211
Phenobarbital	17906, 19128, 46558
Phenytoin	43449, 43462
Idelalisib	8047

Abbreviations: ICD, International Classification of Diseases.

1Maternal psychiatric disorders other than depression – Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (ICD-9 codes: 2950-2959; ICD-10 codes: F20-F29), disorders of adult personality and behaviour (ICD-9 codes: 3011-3019; ICD-10 codes: F60-F69), dissociative and conversion disorders (ICD9 codes: 300.1, ICD-10 codes: F44), phobic Disorders (ICD-9 codes: 300.3; ICD-10 codes : F40), obsessive compulsive disorder (ICD-9 codes: 300.4; ICD-10 codes: F42), dysthymic disorder (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes : F34.1), neurasthenia (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes :F48.8), somatoform disorder (ICD-9 codes: 300.8; ICD-10 codes : F45), unspecified nonpsychotic mental disorder (ICD-9 codes: 300.9; ICD-10 codes: F48.9), and drug dependence (ICD-9 codes: 304; ICD-10 codes:F11, F12, F13, F14, F15, F16, F19); Rx (AHFS codes): benzodiazepines(28:24:08), antipsychotics (28:16:08), central nervous system stimulants (28:20:00), other psychotropic(28:28:00), anxiolytics, sedatives and hypnotics (28:24:92), and other central nervous system stimulants (28:92:00).

Table S6. International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for ADHD**ICD-9 Codes**

Code	Description
314.0	Attention Deficit Disorder, predominantly inattentive type (if only sufficient symptoms for inattention have been met)
314.01	Attention Deficit Disorder, predominantly hyperactive-impulsive type (if only sufficient symptoms of hyperactivity-impulsivity have been met) or Attention Deficit Disorder, Combined type (if sufficient symptoms of both inattention and hyperactivity-impulsivity have been met)
314.8	Attention Deficit Disorder, residual type
314.9	Attention Deficit Disorder Not Otherwise Specified (for individuals with prominent symptoms of inattention or hyperactivity-impulsivity who do not meet the full criteria)

ICD-10 Codes

Code	Description
F90	Attention-deficit hyperactivity disorders
F90.0	Attention-deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type
F90.1	Attention-deficit hyperactivity disorder, predominantly hyperactive type
F90.2	Attention-deficit hyperactivity disorder, combined type
F90.8	Attention-deficit hyperactivity disorder, other type
F90.9	Attention-deficit hyperactivity disorder, unspecified type

Table S7. Association between ADHD medication use if women had filled at least two prescriptions during first trimester and the risk of major congenital malformations among all cohorts in the study – Sensitivity analysis.

Variables					
Major congenital malformation	Yes, n (%)	No, n (%)	OR (95% CI)		
			Crude	Adjusted^a	
COHORT A – Singleton livebirths					
Non-exposed	19,327 (8.5)	217,457 (91.5)	Ref.	Ref.	
Exposed ^b	26 (11.4)	203 (88.6)	1.59 (1.19-2.10)	1.30 (1.02-1.69)	
COHORT B – Singleton livebirths and Stillbirths					
Non-exposed	19,609 (8.2)	218,783 (91.8)	Ref.	Ref.	
Exposed ^b	28 (11.2)	206 (88.8)	1.64 (1.21-2.11)	1.31 (1.03-1.75)	
COHORT C – Singleton livebirths, Stillbirths and Planned/Induced abortion					
Non-exposed	19,285 (8.0)	360,120 (92.0)	Ref.	Ref.	
Exposed ^b	75 (11.3)	589 (88.7)	1.71 (1.37-2.21)	1.41 (1.19-1.77)	

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; OR, Odds Ratio; CI, confidence intervals.

^a Adjusted for maternal age at delivery, urban dwelling, recipient of social assistance, hypertension, diabetes, asthma, maternal ADHD, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, other medication use, alcohol, tobacco and drug dependence, healthcare usage and calendar year.

^b Based on prescriptions filled for ADHD during 1st trimester.

Chapitre 6 – Discussion

Ce chapitre propose une discussion générale et spécifique pour chaque article. Par ailleurs, le programme de recherche développé dans le cadre de cette thèse avait pour but de dresser un portrait global de l'usage et des risques des traitements pharmacologiques spécifiques au TDAH chez les femmes enceintes. L'usage des médicaments psychostimulants et non stimulants dans le traitement du TDAH durant la grossesse augmente significativement au fil du temps. L'importance des données chez la femme enceinte est reconnue de façon unanime. L'étude des risques encourus chez le fœtus est une évidence pour un grand nombre de médecins traitants.

6.1. Discussion générale et interprétation des volets de recherche

Sur la base des données de la littérature scientifique, la prévalence estimée des adultes âgés de 18 à 44 ans avec un diagnostic de TDAH est d'environ 4 à 5%. Nous continuons de voir un nombre croissant de femmes atteintes de TDAH qui sont enceintes ou qui prévoient de concevoir. Bien que nous ayons des données considérables pour indiquer que les femmes souffrant de troubles de l'humeur et d'anxiété courent un risque accru de rechute durant la grossesse, nous disposons d'informations très limitées sur l'évolution du TDAH durant la grossesse. Cependant, ce trouble est associé à un risque élevé de mauvaise santé générale et mentale. Le TDAH affecte effectivement plusieurs sphères durant la grossesse et impact le fonctionnement professionnel, les relations interpersonnelles, l'évolution des maladies concomitantes ainsi que la qualité de vie. Les données disponibles suggèrent un impact potentiel sur plusieurs issues de grossesses telles que la croissance fœtale et un risque de tératogénicité. Ainsi, l'utilisation de ces médicaments peut être d'une grande importance pour plusieurs femmes enceintes. À ce jour, les évidences concernant l'innocuité des médicaments pour le TDAH durant cette période demeurent incomplètes dans la littérature. Nos travaux pourront contribuer grandement au développement de la littérature à ce sujet. Aucune étude antérieure n'a évalué l'association entre l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse et le risque de développement de ce trouble chez l'enfant. Malgré la composante génétique et familiale associée au TDAH, il est important d'étudier

l'impact sur le neurodéveloppement de l'enfant. Des mécanismes suggèrent un dérèglement des messagers chimiques du système nerveux. D'un autre côté, certaines études antérieures ont évalué l'association entre l'utilisation de ces médicaments et une augmentation du risque de malformations congénitales. Pourtant, les résultats sont contradictoires dus à plusieurs limites méthodologiques observées dans ces études. Ces limites dénotent un manque au niveau de l'ajustement pour les facteurs de risque et les comorbidités (dépression, hypertension, diabète, asthme, etc.) ainsi que l'indication de la maladie. À certaines occasions, la petite taille d'échantillon était également un facteur limitant dans ces études. À noter que toutes les études antérieures n'ont pas examiné les classes et les types de médicaments pour le TDAH de même que les malformations congénitales spécifiques des différents systèmes d'organe. C'est pourquoi il nous a paru important de générer ces données pour contribuer de façon significative à la littérature sur le sujet. Dans le cadre de cette thèse, nos travaux représentent une contribution majeure dans le traitement du TDAH durant la grossesse étant donné qu'ils permettent de caractériser leur utilisation et les risques pour le fœtus.

Dans le premier volet de recherche, nos résultats suggèrent que la prévalence de l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes âgées de 15 à 45 ans est en augmentation au fil du temps. Ces résultats que nous avons observés confirment les données de quelques études antérieures et apportent une mise à jour importante des données en matière de prévalence d'utilisation durant la grossesse. De ce fait, nous avons aussi montré que les médicaments pour le TDAH sont prescrits principalement selon les recommandations des lignes directrices en examinant les caractéristiques posologiques. Ce résultat est rassurant dans la mesure où les recommandations à l'égard de ces médicaments impliquent souvent d'arrêter le plan de traitement et de passer à une intervention non pharmacologique. D'ailleurs, malgré la faible quantité d'études ayant examiné de façon détaillée le portrait de l'usage des médicaments pour le TDAH durant la grossesse, nos données permettent de caractériser l'utilisation de ces médicaments pendant cette période critique. Dans ce même ordre d'idées, nous avons signalé que 81,9% des femmes avaient utilisé qu'une seule classe de médicaments pour le TDAH, tandis que 18,1% des femmes sont passées d'une classe de médicaments à une autre ou avaient pris l'un de ces médicaments de façon concomitante. Précisément, 1,2% des femmes ont eu une

utilisation concomitante. Nous avons également mis en évidence plusieurs prédicteurs de l'utilisation des médicaments pour TDAH chez la femme enceinte, tels que les déterminants sociodémographiques maternels, les déterminants liés aux comorbidités maternelles et les troubles d'ordre psychiatrique.

Concernant le deuxième volet de recherche, nous avons démontré que l'utilisation des médicaments pour le TDAH n'est pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque de TDAH chez l'enfant. Ces résultats concordent avec la forte prédisposition génétique associée à ce trouble. Comme cette étude est la première à examiner une telle association, d'autres études sont nécessaires pour répliquer ces résultats. Malgré qu'une association statistiquement significative ait été démontrée dans la cohorte globale, l'analyse contrôle de type « sibling » atténuait le lien de façon significative.

Dans la cohorte globale, l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH était associée à un risque 2 fois plus élevé de TDAH chez les enfants après ajustement pour tous les facteurs de confusion potentiels y compris le TDAH maternel. Nous avons constaté que l'historique maternel de TDAH était associé à un risque plus élevé de 46% de développement du TDAH chez les enfants. Cette association est en accord avec la littérature publiée sur le facteur génétique sous-jacent de la condition. L'exposition au premier trimestre était associée à un risque 2 fois plus élevé de TDAH chez les enfants, tandis que l'exposition au deuxième/troisième trimestre n'était pas associée à une augmentation statistiquement significative chez l'enfant. Ce résultat pourrait s'expliquer par un manque de puissance statistique causé par une stratification du moment de l'exposition. Le risque de TDAH était plus élevé chez les garçons que chez les filles, ce qui est encore une fois conforme aux études épidémiologiques antérieures. Dans la cohorte de femmes enceintes sélectionnées sur la base de leur condition, nous avons pris en considération le biais d'indication potentiel par l'intermédiaire du devis. Dans cette cohorte, il y avait une faible preuve d'une association modérée entre l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH et le développement du trouble chez les enfants avec une augmentation du risque de 60%. Somme toute, dans l'analyse de contrôle de type « sibling », l'exposition *in utero* était associée à un risque non significatif de 14% chez les enfants. Malgré un risque absolu faible, nous avons mis en

évidence des données importantes sur la prise de médicaments psychostimulants et non stimulants durant la grossesse. Cette information contribue au savoir pour les professionnels de la santé et à l'utilisation répandue de ces médicaments chez les femmes enceintes.

Pour le troisième volet de recherche, nous avons démontré que l'utilisation des médicaments pour le TDAH était associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures. Il est vrai que l'exposition aux psychostimulants et aux non stimulants est associée à une augmentation statistiquement significative de 29% du risque de malformations congénitales. Ces résultats viennent appuyer ceux de l'étude de Huybrechts et coll. quant à l'augmentation du risque de malformations cardiaques. Compte tenu du taux élevé de grossesses non planifiées chez les jeunes femmes, le potentiel d'exposition accidentelle à des psychostimulants en début de grossesse est considérable. Nos résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir une légère augmentation du risque de malformations cardiaques associées à une exposition intra-utérine aux psychostimulants. Bien que le risque absolu soit faible, il est néanmoins important de prendre en compte les données probantes pour évaluer les risques et les bénéfices potentiels des différentes stratégies de traitement pour le TDAH chez les jeunes femmes en âge de procréer ainsi que chez les femmes enceintes. Malgré cela, les études de cohortes antérieures étaient limitées aux naissances vivantes uniques, ce qui aurait pu entraîner une sous-estimation de la mesure de l'association en raison d'un biais de sélection. C'est pourquoi dans le volet méthodologique de cette étude, nous avons examiné l'impact du biais de sélection dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales à l'aide de cohortes d'étude basée sur différents critères d'éligibilité. Ainsi, nous nous sommes intéressés à cet aspect méthodologique dans l'évaluation du risque de malformations congénitales majeures chez l'ensemble des grossesses au Québec. Nous avons donc inclus toutes les naissances vivantes uniques à terme, les mortinaissances ainsi que les avortements induits et planifiés afin d'évaluer le risque de même que l'impact du biais de sélection potentiel. Nos résultats appuient la surveillance de l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes. L'utilisation de médicaments pour le TDAH en début de grossesse était associée à un risque de malformations congénitales, plus spécifiquement aux malformations cardiaques. Malgré le risque accru rapporté dans cette étude, le corpus de la littérature sur l'utilisation de médicaments pour le TDAH en début de grossesse et

les risques spécifiques de malformations congénitales est limité. L'utilisation des différents médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes était peu fréquente, tout comme les malformations congénitales individuelles pour lesquelles nous avons observé une augmentation du risque. Cela indique que le risque absolu d'avoir un enfant né avec une malformation congénitale spécifique identifié comme à risque dans notre étude après une exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH au début de la grossesse est relativement faible. Des médicaments peuvent être nécessaires pour gérer l'état de la femme. Pour cela, les femmes et leurs cliniciens doivent soigneusement examiner les conséquences possibles d'un TDAH non traité. Il est important que les médecins discutent de l'utilisation des médicaments pour le TDAH avec les femmes enceintes et celles en devenir afin d'ajuster ou de maintenir les plans de traitement avant et pendant la grossesse.

Dans la mesure où les femmes enceintes se voient actuellement prescrire plus fréquemment des médicaments pour le TDAH et compte tenu de la forte prévalence de ce trouble associé à des répercussions négatives, nos conclusions recommandent la prudence dans la prescription de ces médicaments durant la grossesse.

6.2. Discussion spécifique à chacune des études du programme de recherche

6.2.1. Premier volet – Article 1 : Prevalence and Predictors of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use during Pregnancy: Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort. J Pharmacology Research & Perspectives. 2021;9: 3

Au cours des dernières décennies, il y a eu une augmentation marquée de la prévalence du TDAH et de l'utilisation des médicaments dans le traitement de cette condition chez les femmes enceintes. Cette augmentation a été observée dans quelques pays, mais la prévalence de l'utilisation de ces médicaments au Canada est peu documentée (65, 69, 72, 95). De plus, quelques études ont uniquement investigué l'utilisation de certains types de médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes, ce qui peut conduire à une sous-estimation de l'usage de ces médicaments (65). C'est pourquoi dans cette première étude, nous nous sommes intéressées à non seulement décrire les tendances de la prévalence indépendamment du diagnostic de TDAH,

mais aussi les caractéristiques et les déterminants de l'utilisation de ces médicaments. Cette étude permet d'étudier plus en détail le portrait de l'usage de ces médicaments au sein de cette population. Plus précisément, nous avons examiné les caractéristiques du dosage de ces médicaments et les changements de classes de médicaments de TDAH, ce qui n'a pas été étudié auparavant dans la littérature. Ce manque de données est à considérer par les médecins prescripteurs où les recommandations par les lignes directrices au sujet de ces médicaments sont rares et controversées. En outre, l'objectif est de décrire les tendances de la prévalence de l'utilisation de ces médicaments et d'identifier les déterminants de leur utilisation chez les femmes enceintes.

Nos résultats montrent une augmentation de la prévalence de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse entre 1998 et 2015. En effet, la prévalence de l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes était de 1,2% en 2015 ce qui représente une hausse significative comparativement à 1998. Les stimulants étaient la classe de médicaments la plus largement utilisée chez ces femmes pendant la période d'étude. De plus, les diagnostics de TDAH ont eu tendance à augmenter entre 1998 et 2015, ce qui est conforme aux conclusions d'un certain nombre d'études épidémiologiques. D'ailleurs, des études récentes ont signalé une augmentation significative de la tendance des prescriptions de médicaments pour le TDAH au Royaume-Uni et aux États-Unis (69, 70). De même, le CDC a constaté que le nombre de femmes prenant des médicaments pour le TDAH durant la grossesse a plus que doublé de 1998 à 2011 (95). Cette augmentation de l'utilisation de ces médicaments pourrait s'expliquer en partie par l'augmentation de la sensibilisation des médecins, par une meilleure détection du TDAH et par la persistance de la maladie à l'âge adulte (435). Ce phénomène de l'accroissement de l'usage des médicaments spécifiques au TDAH pourrait aussi être expliqué par un dépistage précoce permettant de diagnostiquer un plus grand nombre de femmes en âge de procréer. Comme les difficultés dues au TDAH affectent le bien-être de l'individu tout au long de sa vie, une augmentation conséquente de la durée du traitement pharmacologique est nécessaire (203, 436). Cette croissance marquée du nombre de prescriptions soulève des préoccupations révélatrices, car elles se traduisent par une forte prévalence d'utilisation pendant la période

gestationnelle. Par conséquent, il est important de mieux comprendre les caractéristiques et les déterminants de leur utilisation, particulièrement durant la grossesse.

Nos résultats montrent également que les médicaments pour le TDAH ont été prescrits selon les lignes directrices dans 91,8% des ordonnances, confirmant que les prescripteurs suivent principalement les recommandations établies pour le TDAH (54, 437). Bien que 4,7% des ordonnances remplies aient été sous-dosées, cela peut être lié à un manque de données sur l'innocuité et l'efficacité de ces médicaments durant la grossesse. En effet, les médecins pourraient être plus conservateurs lorsqu'il s'agit de prescrire des médicaments pour le TDAH aux femmes enceintes, car les directives de prescription pendant la période gestationnelle sont quasi inexistantes. Sans compter que les effets secondaires potentiels de ces médicaments restent inconnus. Nous avons observé que 18,1% des utilisatrices de médicaments pour le TDAH durant la grossesse sont passées d'une classe à une autre classe, dont 85,3% d'un médicament psychostimulant à un non stimulant. Sur la base des recommandations des différents schémas posologiques, ces changements de classe sont en concordance avec les méthodes de traitement recommandées. Il est vrai que les psychostimulants représentent la thérapie de première intention, mais ces derniers ont tendance à avoir plus d'effets secondaires que les médicaments non stimulants (438). Les agents non stimulants utilisés pour traiter le TDAH affichent certains risques qui diffèrent de ceux associés aux médicaments psychostimulants. Ils sont moins l'objet d'abus et de mésusage que les psychostimulants. Ils présentent cependant certains autres risques potentiels, comme les effets physiques sympathomimétiques liés à l'ATX et la diminution de la fréquence cardiaque liée à la guanfacine (439). La plupart des femmes traitées avec des médicaments pour le TDAH durant la grossesse n'utilisaient qu'une seule classe de médicaments, principalement celle des psychostimulants, ce qui correspond aux données rapportées par d'autres études. Les psychostimulants sont les médicaments les plus prescrits pour le TDAH en raison d'une réponse pharmacologique plus élevée que celle des non stimulants (163).

Nos résultats démontrent que le méthylphénidate était le médicament pour le TDAH le plus utilisé chez les femmes enceintes au Québec, ce qui a été observé dans d'autres études conduites dans une population composée d'adolescents et d'adultes (57, 440, 441). Ce résultat est également

conforme aux lignes directrices canadiennes actuelles pour le traitement du TDAH. Plus précisément, les psychostimulants, dont le méthylphénidate, sont recommandés comme traitement pharmacologique de première intention. D'un autre côté, les non stimulants tels que l'ATX doivent être considérés comme un médicament de deuxième intention.

Notre étude rapporte que la prévalence de l'utilisation de médicaments pour le TDAH chez les mères qui ont un enfant avec un diagnostic ou un traitement pour le TDAH était significativement plus élevée que celle de mères avec un enfant qui n'est pas atteint de cette condition. Cette tendance intrafamiliale de prescriptions de médicaments pour le TDAH est conforme à la littérature (442). Dans les familles ayant des antécédents reliés au TDAH, ces personnes sont plus susceptibles d'avoir un traitement pharmacologique, car la présence d'antécédents familiaux et médicaux font partie intégrante des critères dans la procédure diagnostic (443). Plus de la moitié des femmes ayant au moins un enfant atteint de TDAH avaient une prescription de médicaments à ce sujet.

Nos résultats rapportent aussi plusieurs déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse, soit la condition (c'est-à-dire le TDAH), le jeune âge de la mère (<18 ans), les prestataires de l'aide sociale, le nombre de visites/hospitalisations à l'urgence, le nombre d'autres médicaments utilisés et les comorbidités maternelles à savoir l'hypertension, l'asthme, les troubles de l'humeur et d'anxiété ainsi que d'autres troubles psychiatriques. Un tiers des grossesses identifiées avec un diagnostic de TDAH avait une prescription remplie d'un médicament pour le TDAH. Ce résultat observé est en concordance avec la littérature où des études ont indiqué qu'environ 30% des femmes qui utilisent des psychostimulants pour le TDAH durant la grossesse avaient un diagnostic de TDAH. Les femmes souffrant de troubles de l'humeur, de troubles anxieux et de troubles psychiatriques représentaient d'importants déterminants de l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse. Tel que mentionné dans la littérature, ce résultat est rassurant, car les troubles psychiatriques comorbides les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints de TDAH sont les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les troubles liés à l'usage de substances illicites (444). Pas moins de 80% des adultes atteints de TDAH auraient au moins une comorbidité psychiatrique (445, 446). À ce

propos, cela pourrait s'expliquer par le fait que les mères atteintes de TDAH ou de troubles psychiatriques avaient une attitude plus positive envers la pharmacothérapie du TDAH que les femmes souffrant de troubles non traités (447). À l'inverse, l'acide folique était un déterminant protecteur de l'utilisation des médicaments pour le TDAH. Ceci pourrait vouloir dire que l'utilisation d'acide folique représente un indicateur de grossesse planifiée, ce qui serait également associé à une meilleure planification du traitement du TDAH pendant la période gestationnelle (448). Les données montrent parallèlement une diminution de l'utilisation des médicaments pour le TDAH au cours du deuxième/troisième trimestres par rapport au premier trimestre, ce qui soutient cette hypothèse.

6.2.2. Deuxième volet – Article 2 : Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis. J European Neuropsychopharmacology. 2020;44: 66-78

Les résultats de cette deuxième étude constituent une contribution importante dans la compréhension de l'effet *in utero* des médicaments pour le TDAH chez l'enfant. L'utilisation de ces médicaments durant la grossesse est maintenant considérée comme fréquente. Ces femmes qui sont exposées à un jeune âge sont davantage susceptibles de l'être lors de leurs années de procréation. De ce fait, le nombre de femmes qui utilisent ces traitements durant la grossesse ne cesse d'augmenter au Québec et dans plusieurs autres pays. D'ailleurs, ces résultats permettront de caractériser l'impact de l'utilisation de ces médicaments durant la grossesse sur le risque de troubles neurodéveloppementaux. Cette étude permet ainsi d'évaluer le risque de TDAH chez l'enfant indépendamment du trouble que présente la mère.

À ce jour, il n'y a pas de données sur l'effet potentiel à long terme de la survenue de TDAH chez l'enfant associé à l'utilisation *in utero* de médicaments pour le TDAH. Bien que l'étiologie du TDAH reste incertaine, des facteurs génétiques sous-jacents et des facteurs de risque environnementaux (par exemple, un statut socio-économique faible et l'utilisation de médicaments) sont probablement impliqués dans le développement du TDAH (80). De ce fait, ces médicaments pour le TDAH modifient le niveau des neurotransmetteurs dans le cerveau, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement des neurotransmetteurs, notamment la dopamine et la

noradrénaline. Ces derniers remplissent des fonctions importantes dans le développement des neurones du fœtus et pourraient potentiellement être liés au développement de troubles neurodéveloppementaux.

À notre connaissance, notre étude est la première à étudier le risque de TDAH chez les enfants associé à l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse. D'ailleurs, notre étude a combiné trois approches pour évaluer l'effet *in utero* de l'utilisation de ces médicaments, à savoir une analyse de cohorte conventionnelle, une cohorte restreinte de femmes enceintes atteintes de TDAH et une analyse de type « siblings » utilisée pour contrôler les facteurs de risque environnementaux et intrafamiliaux.

Dans l'analyse de cohorte globale, nos résultats montrent que les femmes utilisant des médicaments pour le TDAH durant la grossesse, y compris les psychostimulants et les non stimulants, étaient plus à risque d'avoir un enfant présentant ce trouble. En effet, l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH était associée à un risque 2 fois plus élevé de TDAH chez les enfants après avoir ajusté pour tous les facteurs de confusion potentiels, y compris le TDAH maternel (aHR 1,96; IC à 95% 1,22-3,15). Nous avons également observé que l'historique maternel de TDAH est associé à une augmentation statistiquement significative de 47% du risque de TDAH chez l'enfant. Ce risque relié à la condition principale est en accord avec la littérature publiée sur les facteurs génétiques impliqués sous-jacents (449, 450).

Les enfants exposés durant le premier trimestre avaient 2 fois plus de risque de développer un TDAH que ceux non exposés (aHR 1,95; IC à 95% 1,14-3,35). L'exposition au deuxième/troisième trimestre n'était toutefois pas associée à un risque statistiquement significatif, ce qui pourrait s'expliquer par un manque de puissance statistique. Les résultats confirment aussi un effet selon le sexe. Le risque de TDAH était plus élevé chez les garçons que chez les filles, ce qui est à nouveau cohérent avec les études épidémiologiques précédentes (451).

Dans l'analyse de cohorte restreinte aux femmes enceintes avec un diagnostic de TDAH, nous avons été en mesure de contrôler le biais d'indication avec le type de devis d'étude. Seulement, il y avait de faibles preuves d'une association modérée entre l'exposition aux médicaments pour

le TDAH durant la grossesse et le risque de TDAH chez l'enfant après avoir ajusté pour les mêmes facteurs de confusion potentiels (aHR 1,56; IC à 95% 0,93-2,62). Malgré que nous ayons considéré le biais d'indication, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, puisque nous ne pouvons pas écarter complètement la possibilité d'un biais de confusion résiduelle par l'indication ou par d'autres facteurs de confusion non mesurés.

Finalement, les résultats dans l'analyse de type « sibling » démontrent que la médication *in utero* pour le traitement du TDAH chez la mère était associée à une augmentation non significative de 14% du risque de TDAH chez l'enfant. Conséquemment, l'association est probablement due à des facteurs environnementaux génétiques et/ou familiaux. Il est possible que le résultat obtenu soit différent étant donné la petite taille d'échantillon que ce type de devis entraîne dans l'analyse des données. Bien que les comparaisons entre frères et sœurs excluent tous les facteurs de confusion stables, tels que les comorbidités maternelles chroniques (par exemple, la dépression chronique), il a été rapporté que les études portant sur des paires de frères et sœurs ne peuvent pas permettre d'exclure la confusion causée par une caractéristique ou une condition maternelle variant d'une grossesse à l'autre. Ainsi, il est possible d'introduire un biais de confusion par des facteurs non partagés entre les paires (452). La cohorte globale basée sur la population est l'un des moyens les plus robustes d'évaluer cette association, mais nous avons utilisé un devis de type « sibling » comme contrôle pour considérer les facteurs partagés liés à la génétique ainsi qu'à l'environnement familial qui ne peuvent pas être mesurés dans les analyses de cohorte conventionnelle (422, 453). Effectivement, les analyses incluant les jumeaux ou les frères et sœurs à part entière sont de plus en plus utilisés comme groupes de comparaison dans les études de cohorte et cas-témoins appariés. Les estimations intrapaires acquises grâce à ces comparaisons ne sont pas confondues avec tous les facteurs partagés par les frères et sœurs. Cela dit, les comparaisons entre frères et sœurs sont devenues populaires dans les études d'associations qui sont susceptibles de souffrir de facteurs de confusion liés à des facteurs socio-économiques ou génétiques.

Dans cette étude, il était important de considérer les enfants avec un minimum de trois ans de suivi. Au Québec, les enfants doivent fréquenter l'école primaire à partir de l'âge de cinq ou six

ans. Les parents peuvent tout de même choisir d'envoyer leur enfant dans un service de garde éducatif dès l'âge de six mois à cinq ans. Quoi qu'il en soit, de nombreux enfants reçoivent leur diagnostic de TDAH à l'âge scolaire, mais peuvent aussi le recevoir avant d'entrer à l'école au préscolaire. Considérant la complexité du processus diagnostique ainsi que la disparité entre l'âge des enfants et l'entrée à l'école, il est normal de voir des enfants diagnostiqués avant l'âge de cinq ans et un âge moyen au premier diagnostic d'environ huit ans. Pour ces raisons, il est préférable d'avoir au moins trois ans de suivi pour les enfants inclus dans l'étude. En parallèle, le CDC et la « *Health Resources and Services Administration* » ont noté que 11% des enfants âgés de 4 à 17 ans aux États-Unis avaient déjà reçu un diagnostic de TDAH. Au Québec, l'INESSS a déclaré que l'usage de médicaments spécifiques au TDAH serait plus courant que dans les autres provinces canadiennes (137).

La prévalence du TDAH dans notre étude était élevée. Au Québec, la prévalence de l'usage de médicaments spécifiques au TDAH chez les 10 à 12 ans serait de 14% et de 15% chez les 13 à 17 ans (137). Selon la méta-analyse de Thomas et coll., ces chiffres sont légèrement supérieurs à la prévalence du TDAH, qui serait d'environ 7 à 9% pour ces groupes d'âge (8). À noter cependant que les pourcentages associés aux traitements pharmacologiques mentionnés ci-dessus, soit 14-15%, ne correspondent pas à la prévalence actuelle du TDAH tel que diagnostiqué au Québec. Cette prévalence est nécessairement plus élevée, puisque tous les enfants qui ont un diagnostic ne sont pas forcément traités. Malgré que la prévalence de TDAH dans notre étude soit légèrement plus élevée que les estimations rapportées dans d'autres études, cette dernière est en concordance avec la littérature (8, 454).

Toutes les analyses de sensibilité conduites dans cette étude ont montré des résultats similaires à ceux des analyses principales. Dans ces analyses supplémentaires, nous avons pris en considération notamment le biais d'information dans la mesure de l'issue du TDAH (c.-à-d. l'inclusion des enfants avec un suivi minimum de trois ans et d'un diagnostic de TDAH établi par des spécialistes et/ou la prise de médicaments pour ce trouble). Les résultats ont montré une légère augmentation du risque comparativement aux analyses primaires. Néanmoins, en considérant l'évidence au sujet du surdiagnostic de TDAH, nous ne pouvons pas éliminer

complètement le biais d'information, résultant en une estimation conservatrice de l'effet mesuré (455). Par contre, basé sur les études de prévalence et de la recherche sur le processus de diagnostic dans la littérature, il ne semble pas y avoir de justification suffisante pour conclure que le TDAH est systématiquement surdiagnostiqué. Pourtant, cette conclusion ne se reflète généralement pas dans les perceptions du public ou dans la couverture médiatique du TDAH.

Cette étude représente la première à investiguer cette association dans la littérature. Bien que nous ayons été en mesure de prendre en considération le biais de confusion et le biais d'information, il n'est pas possible d'exclure la probabilité d'un biais de confusion résiduelle. Celui-ci peut se traduire par un « *chance finding* » pouvant potentiellement expliquer cette augmentation du risque de TDAH chez les enfants en lien avec l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH. Comme cela, d'autres études sont nécessaires pour répliquer ces résultats dans d'autres populations.

6.2.3. Troisième volet – Article 3 : ADHD medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations among singleton livebirths, stillbirths and planned/induced abortions: An epidemiological and methodological study within the Quebec Pregnancy Cohort. Clinical Pharmacology & Therapeutics – En révision

Dans cette troisième étude, notre intérêt s'est tourné vers l'évaluation de l'utilisation des médicaments pour le TDAH au premier trimestre de grossesse et l'augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures. Notre objectif étant de documenter le risque tératogène lié à l'utilisation de ces médicaments pendant la période gestationnelle. De cette façon, cette étude permet d'obtenir des données pour les professionnels de la santé. Cela permet de proposer des options thérapeutiques pour le traitement du TDAH maternel en tenant compte des bénéfices et des risques encourus pour la mère et le fœtus. Le volet méthodologique de l'objectif de recherche sera également discuté dans cette section.

Comme la deuxième étude, les résultats de ce troisième volet de recherche constituent une contribution majeure à la littérature. Cette troisième étude apporte des données importantes aux études de tératogénicité disponibles sur les médicaments pour le TDAH. Elle permet de quantifier

le risque de malformations congénitales associé avec ces médicaments durant la grossesse. Il existe peu d'études sur ce sujet et certaines font face à des limites méthodologiques importantes. Nous nous sommes en plus intéressés à l'aspect méthodologique des études périnatales antérieures dans l'évaluation du risque de malformations congénitales majeures et du potentiel biais de sélection. Compte tenu des limites méthodologiques relatives aux études antérieures, nous avons réalisé une étude de cohorte incluant toutes les naissances uniques à terme, les mortinaissances et les avortements induits/planifiés. Ainsi, nous avons été en mesure d'évaluer le risque de malformations congénitales majeures et l'impact d'un biais de sélection potentiel dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales.

Des études récentes sur les tendances de prescriptions de médicaments pour le TDAH au Royaume-Uni et au Canada ont signalé une augmentation significative des prescriptions de médicaments pour le TDAH, et ce, pour tous les groupes d'âge (65, 68, 72). Cette augmentation marquée du nombre d'ordonnances soulève des inquiétudes considérables, car elles se traduisent par une utilisation à forte prévalence pendant la période gestationnelle (60, 65, 95).

Grâce à la source de données utilisée dans le cadre de cette étude, nous avons été en mesure d'observer les principales malformations congénitales qui affectent les huit systèmes du corps humain comparativement aux études précédentes (malformations congénitales du système nerveux central, des yeux, des oreilles, du visage et du cou, du système cardiovasculaire, respiratoire, digestif, musculosquelettique, urinaire et des malformations congénitales des organes génitaux). Nous avons été à même de considérer les malformations congénitales majeures touchant le cœur (malformations cardiaques). La plupart des études antérieures n'ont pas été en mesure d'investiguer l'étendue des types spécifiques de malformations congénitales. Cette caractéristique importante s'explique par la nature de la base de données utilisée, les restrictions méthodologiques associées à la petite taille d'échantillon et le manque de puissance statistique.

Les résultats ont montré que l'utilisation des médicaments les plus utilisés pour le TDAH durant la grossesse, entre autres les psychostimulants, est associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures ou de malformations congénitales

cardiaques. Nos résultats dans la cohorte de référence (A) ont dévoilé que l'utilisation de médicaments pour le TDAH au cours du premier trimestre augmente le risque d'avoir un enfant atteint de MCM de 29%, tandis que le risque de malformations cardiovasculaires spécifiques est augmenté de 31%. Nous avons utilisé l'appellation, « cohorte de référence », puisque cette dernière correspond aux critères d'inclusion qui sont utilisés en temps normal pour étudier ce type d'association dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales antérieures. L'exposition aux médicaments pour le TDAH n'a été associée à aucune autre malformation spécifique liée à un organe. Bien que nos données exposent un risque accru de MCM dans l'ensemble, les différentes analyses de cohorte ont en outre démontré que nos résultats sont valides et sous-estiment l'association dans la cohorte qui inclut les naissances vivantes uniques. Comme mentionné ci-dessus, dans notre cohorte de référence (A), l'exposition au premier trimestre aux médicaments pour le TDAH était statistiquement associée à une augmentation du risque de MCM (aOR 1,29; IC à 95% 1,00-1,68). Cependant, l'association s'est renforcée dans la cohorte (C), qui comprend respectivement les mortinaissances et les avortements induits/planifiés. Il y avait une augmentation statistiquement significative et plus grande du risque de MCM pour la cohorte C (aOR 1,38; IC à 95% 1,17-1,63). Ces résultats viennent étayer nos principales hypothèses et conclusions en fonction de la littérature.

De plus, les résultats des analyses de la cohorte (C) sur les classes spécifiques des médicaments pour le TDAH ont montré que les psychostimulants (aOR 1,65; 95% IC 1,14-2,39) et les non stimulants (aOR 2,17; 95% IC 1,22-3,84) augmenteraient le risque de malformations, tandis que l'exposition au méthylphénidate n'atteignait pas la signification statistique. Les résultats sur les psychostimulants et non stimulants spécifiques aux classes des traitements pour le TDAH nécessitent des recherches plus approfondies. Il est vrai que cette étude est la première jusqu'à ce jour à investiguer les types spécifiques de médicaments et le risque de malformations. Il va de soi que les médicaments psychostimulants sont le traitement de première intention du TDAH. Autrement, si les médicaments psychostimulants ne conviennent pas au patient ou si les effets secondaires sont trop prononcés, les médicaments non stimulants pour le TDAH représentent le traitement de deuxième intention le plus courant (407). Le mécanisme supposé n'est pas encore confirmé, mais les agents non stimulants pourraient provoquer des effets similaires à ceux des

antidépresseurs, connus pour augmenter les malformations chez les nouveau-nés et justifier l'effet plus important dans ce groupe (358, 360).

Les résultats sur le méthylphénidate étaient cohérents avec une étude basée sur la population conduite aux États-Unis et au Royaume-Uni. En effet, les femmes exposées au méthylphénidate durant la grossesse avaient un risque augmenté d'environ 24% d'avoir un enfant atteint de MCM par rapport aux femmes non exposées pendant le premier trimestre de la grossesse (93). Parmi la population assurée par Medicaid aux États-Unis de 2000 à 2013 et les registres nordiques de la santé de 2003 à 2013, l'étude la plus récente par Huybrechts et coll., a révélé que l'exposition au méthylphénidate était associée à un risque accru de malformations cardiaques de 28%, bien que l'IC n'ait pas atteint la signification statistique (93). En raison d'un biais de sélection qui aurait pu entraîner une sous-estimation du risque, les cohortes ont été limitées aux naissances vivantes. De plus, il est essentiel d'identifier précisément le moment de l'exposition durant la grossesse, car les effets du médicament sur le fœtus peuvent varier en fonction du de la période d'exposition (404, 405). Pour les naissances vivantes, l'âge gestationnel à l'accouchement n'a pas été validé dans l'étude de Huybrechts et coll. résultant en une potentielle misclassification de l'exposition. Nos résultats sur le méthylphénidate ont répliqué les résultats de cette étude, bien que les IC n'atteignent pas une signification statistique. Les critères d'inclusion, les niveaux de stratification, et le nombre de grossesses exposées pris en compte dans les analyses statistiques peuvent en partie expliquer ce résultat. Anderson et coll. ont quant à eux signalé que la prise de médicaments pour le TDAH au début de la grossesse était associée à un risque élevé de trois malformations congénitales sélectionnées sur un nombre total de 12 (95). Dans ces deux études d'envergure comportant des résultats importants pour la littérature, l'association entre les classes et les types spécifiques de médicaments pour TDAH ainsi que le risque de MCM n'ont pas été examinés.

Contrairement à certaines études antérieures qui font face à plusieurs limites méthodologiques, nos résultats suggèrent une légère augmentation du risque de malformations cardiaques spécifiques associées à une exposition *in utero* au méthylphénidate. Nous dénotons notamment la source de données pour mesurer l'exposition aux médicaments et la petite taille d'échantillon limitant la puissance statistique pour détecter une association. Parmi ces études, Pottgard et

coll. ont rapporté que les enfants exposés pendant le premier trimestre de la grossesse étaient 2 fois plus susceptibles de naître avec une malformation congénitale majeure (222 grossesses exposées) au Danemark. Quant à l'étude de Kallen et coll., celle-ci a souligné une augmentation non significative du risque de malformations cardiaques chez les nouveau-nés (RR 1,81; IC à 95%, 0,59-4,21; 208 grossesses exposées) en Suède. Les informations sur l'exposition dans l'étude de Pottegard et ses collègues ont été extraites du registre de données sur les prescriptions de médicaments, tandis que Kallen et ses collègues ont obtenu l'information sur l'exposition par l'intermédiaire de questionnaires auto-rapportés par les mères. Il n'en reste pas moins que ces études sont assujetties à un risque de misclassification de l'exposition. En effet, un registre sur les prescriptions n'est pas une preuve d'une ordonnance remplie en pharmacie. De plus, les études qui reposent sur des données auto-déclarées sont exposées à un important biais de rappel. Dans notre étude, les données sont enregistrées de manière prospective avec des informations valides et précises obtenues à partir de prescriptions remplies en pharmacie. Ainsi, on limite le biais de rappel associé à la mesure de l'exposition sur la base de données provenant de registres de prescriptions et de questionnaires auto-rapportés.

Pour le volet méthodologique de cette étude, nous avons investigué la présence et l'impact d'un potentiel biais de sélection. Le biais de sélection est une distorsion dans une mesure d'association (par exemple, un rapport de risque) en raison d'une sélection d'échantillons qui ne reflète pas exactement la population cible (456). Ce dernier peut se produire lorsque les chercheurs utilisent des procédures inappropriées pour sélectionner un échantillon de population, mais il peut aussi se produire en raison de facteurs qui influencent la participation continue des sujets à une étude (457). Dans les deux cas, la population de l'étude finale n'est pas représentative de la population cible. Autrement dit, elle n'est pas représentative de la population globale pour laquelle la mesure de l'effet est calculée et à partir de laquelle les membres de l'étude sont sélectionnés. Plus particulièrement dans cette étude, il était question du biais de sélection qui peut se produire dans le choix des critères d'inclusion pour définir l'échantillon de la population à l'étude. Le biais de sélection survient lorsque l'association entre l'exposition et l'issue est différente pour les individus qui sont inclus dans l'étude par rapport à ceux qui font partie de la population cible. Tout cela considéré, ce biais est dû à un groupe « non exposé » étant non représentatif. Mis à

part le statut d'exposition, il est légitime dans ce contexte de se demander, les groupes exposés et non exposés sont-ils comparables? Les études antérieures évaluant le risque de malformations congénitales majeures ont systématiquement été conduites avec des cohortes de naissances vivantes. Compte tenu du fait que de nombreux cas de malformations congénitales sont mort-nés ou subissent une interruption volontaire de grossesse, notre étude a évalué l'impact de l'inclusion des enfants singletons nés à terme, des mortinaissances et des avortements induits et planifiés (409, 410). Nous avons trouvé des preuves limitées de biais de sélection dans l'étude du risque de malformations congénitales et de l'inclusion des avortements induits et planifiés ainsi que des mortinaissances. Pour les analyses de l'association entre la prise de médicament pour le TDAH durant la grossesse et le risque de malformations congénitales, l'inclusion exclusive des naissances vivantes a produit des différences négligeables au niveau des estimés dans chacune des cohortes à l'étude. En effet, l'analyse de cohorte montre que nous sous-estimons notre association dépendamment des critères d'inclusion. Bien que la prévalence de l'exposition variait légèrement, il y avait peu de changement entre la proportion de cas exposés parmi les naissances vivantes par rapport aux naissances vivantes, les mortinaissances et les interruptions dans les analyses de cohortes. Néanmoins, l'inclusion de cas de malformations congénitales résultant d'une interruption de grossesse ou d'une mortinaissance dans les études sur les facteurs de risque de malformations congénitales diminue la probabilité de biais de sélection et améliore la précision des estimations.

Basé sur les résultats, la définition des critères d'inclusion, à savoir l'inclusion exclusive des naissances vivantes uniques dans les études de grossesse, n'expliquerait pas l'ampleur du risque de MCM associées à l'utilisation de médicaments pour le TDAH. L'impact des critères d'inclusion dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales sur le biais de sélection potentiel est important. Les résultats des autres études ont été rapportés sur la base de cohortes de femmes enceintes incluant exclusivement des naissances vivantes unique. La conception de notre étude nous a permis d'évaluer le biais de sélection et de déterminer si le risque observé de malformations parmi les naissances vivantes uniques était robuste. Les cohortes de l'étude précédente étaient limitées aux naissances vivantes, ce qui aurait pu entraîner une sous-estimation du risque en raison d'un biais de sélection. De ce fait, dans les études

pharmacoépidémiologiques périnatales antérieures qui incluent exclusivement des naissances vivantes uniques, le biais de sélection semble affecter le résultat, mais n'expliquerait pas l'ampleur du risque. Malgré qu'il existe un biais en faveur de l'hypothèse nulle dans les études sur la prise de médicaments durant la grossesse qui n'incluent pas de données sur les interruptions médicales de grossesse, l'impact méthodologique reste rassurant. Il contribue à la validation des études antérieures. Notre étude soutient l'hypothèse précédente selon laquelle le fait de restreindre les cohortes d'étude aux naissances vivantes uniques ne fait que sous-estimer l'association entre la prise de médicaments pour le TDAH et les malformations congénitales.

Notre étude élargit considérablement les données probantes concernant la sécurité de l'usage des médicaments pour le TDAH au cours du premier trimestre de la grossesse avec une large couverture de la population des femmes enceintes au Québec. Elle permet aussi de quantifier l'impact en ce qui a trait aux critères d'inclusion utilisés dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales. Malgré qu'un biais de confusion résiduel pourrait potentiellement expliquer certaines des associations rapportées avec l'utilisation de ces médicaments, d'autres études sont nécessaires pour répliquer ces résultats dans d'autres populations. Notamment, les risques associés aux malformations spécifiques et les classes spécifiques de médicaments doivent être investigués dans de futures études pour corroborer ces premiers résultats dans la littérature.

6.3. Discussion des forces et limites du programme de recherche

6.3.1. Forces des études du programme de recherche

Dans les trois volets de recherche présentés dans le cadre de cette thèse, les forces et les limites spécifiques à chaque article ont été discutées dans les sections correspondantes du chapitre 5. Bien que ces dernières aient été présentées dans la section intitulée discussion, les forces méthodologiques sont présentées de façon détaillée dans cette prochaine section. Cette section contribue également à l'évaluation de la validité interne et externe du programme de recherche.

6.3.1.1. Avantage des bases de données administratives et de la base de données de la CGQ

Les bases de données administratives peuvent faciliter la recherche sur des questions cliniques ou de services de santé qui seraient peu pratiques ou impossibles à étudier avec des techniques conventionnelles. De nombreuses études de recherche clinique sont limitées par une petite taille d'échantillon, une généralisabilité restreinte et des données manquantes. Les études qui abordent de manière adéquate ces problèmes, avec des conceptions observationnelles ou expérimentales prospectives, systématiques de grande envergure, sont coûteuses et prennent du temps. Dans de nombreux cas, les bases de données administratives peuvent fournir de grandes cohortes multicentriques démographiquement diversifiées avec moins de ressources. Les bases de données administratives peuvent également être utiles pour étudier des maladies rares, permettant de fournir des informations cliniques importantes dans les prises de décision en santé

Les trois études de cette thèse ont été conduites à partir des données provenant de la CGQ. La cohorte des grossesses contient l'information sur toutes les grossesses couvertes par la RAMQ pour la dispensation de leurs médicaments au Québec entre 1998 et 2015. À cet effet, la confidentialité des patientes de la base de données de la CGQ a été respectée, car le couplage entre les bases de données a été effectué à l'aide d'un identifiant crypté unique du patient (RAMQ et Med-Echo), et des dates de naissance, prénoms et noms de famille des mères et des bébés (RAMQ, ISQ, et MELS). L'identifiant crypté unique de chaque sujet est fourni à l'équipe de recherche par la RAMQ.

La CGQ collecte les informations et les renseignements de façon prospective sur toutes les prescriptions d'ordonnance et les diagnostics posés par les médecins des femmes couvertes par le régime d'assurance médicaments du Québec. Dans les études de cohorte observationnelle, l'exposition est souvent mesurée de façon rétrospective après que l'issue soit survenue. Le biais de rappel fait référence à des réponses différentielles ou à des données auto-rapportées sur l'exposition et l'issue à l'étude. Ce biais constitue donc principalement un problème pour les études rétrospectives. Cela peut se produire si l'état de la maladie influence la capacité de se souvenir avec précision des expositions antérieures. À noter que les informations sur l'exposition

qui ont été générées dans le passé et qui précèdent le début de la maladie ne sont pas affectées par le biais de rappel. En revanche, ce sont généralement les informations sur l'exposition qui ont été générées après l'apparition ou le diagnostic de la maladie qui sont impactées par un tel biais. La collecte prospective des données dans la CGQ limite donc la possibilité d'introduire un biais de rappel. Dans l'étude du troisième volet de recherche portant sur l'évaluation du risque de malformations congénitales associé à l'utilisation *in utero* de médicaments pour le TDAH, le biais de rappel était une limite méthodologique importante des études antérieures. Dans le contexte de ces études, le biais de rappel s'explique par le fait que les femmes qui ont accouché d'un nouveau-né ont davantage tendance à se rappeler des médicaments utilisés durant leur grossesse. C'est pourquoi le recours au questionnaire auto-rapporté par la patiente peut donner lieu à des données biaisées sur l'exposition comparativement à celles récoltées par une femme qui n'a pas eu d'enfant atteint de malformations. Ce biais a comme impact de surestimer la mesure d'association de l'effet du traitement. Dans la base de données de la CGQ, la mesure de l'exposition aux médicaments est collectée de façon prospective à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ. Or, il est peu probable qu'un biais de rappel ait impacté nos études.

L'accès à une base de données de cette ampleur permet de conduire des études de cohorte longitudinale observationnelle d'importance sur l'ensemble des femmes enceintes couvertes par l'assurance maladie de la RAMQ. Le recours à une telle source de données représente un avantage majeur dans la qualité de l'information utilisée dans le cadre de ce projet de recherche. En effet, elle permet de réduire la possibilité d'introduire un biais de sélection dans la conduite de ces études. Le biais de sélection est une erreur systématique qui produit une estimation inexacte de la mesure d'association du fait que la population à l'étude est différente de la population cible (458). Plus précisément, ce type de biais impacte les études de cohortes lorsque les pertes au suivi sont en lien avec le développement de l'issue. Le biais de sélection se traduit par des pertes au suivi différentiel entre le groupe exposé et non exposé. En contrepartie, le biais de sélection dans une étude cas-témoins se traduit différemment. Ce dernier peut affecter ce type d'étude lorsque les contrôles sélectionnés ne proviennent pas de la même population source que les cas. Ainsi, leur sélection pourrait être influencée par l'exposition à l'étude (459). Compte tenu du fait que la CGQ inclut l'ensemble des grossesses couvertes par le régime de l'assurance

médicaments au Québec entre janvier 1998 et décembre 2015, il est très peu probable que le biais de sélection ait impacté la deuxième et troisième étude de notre programme de recherche. Les pertes au suivi dans la CGQ surviennent uniquement si la femme décide de quitter la province du Québec, par exemple, un déménagement. De ce fait, il serait invraisemblable qu'un tel biais survienne dans les études de cohorte longitudinale observationnelle que nous avons menées.

Dans le cadre d'études observationnelles, les grandes bases de données automatisées sont largement utilisées pour évaluer l'exposition des mères aux médicaments afin d'établir la sécurité de l'utilisation des médicaments durant la grossesse (460). La vérification précise de l'âge gestationnel a été un défi dans la recherche pharmacoépidémiologique périnatale. De toute évidence, l'âge gestationnel est une donnée clé dans la conduite d'une étude périnatale. À cet effet, la CGQ est l'une des rares cohortes de grossesses contenant l'âge gestationnel déterminé à partir d'une échographie. Comme rapporté par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), l'échographie est devenue la méthode la plus précise pour évaluer l'âge gestationnel, surtout au cours du premier trimestre (461). Il existe des preuves suggérant que la datation d'une grossesse à l'aide de mesures échographiques est cliniquement supérieure à l'utilisation de la datation menstruelle avec ou sans échographie. Cela a d'ailleurs été préconisé et adopté dans d'autres juridictions. Dans l'étude d'une exposition à un médicament durant la grossesse, il est primordial de déterminer la bonne période et le moment opportun de l'exposition. Sans compter qu'il est nécessaire d'identifier les périodes d'exposition critiques et d'estimer les effets associés aux différents trimestres de la grossesse (404). Les effets des médicaments sur le fœtus peuvent varier en fonction du moment de l'exposition par rapport à son stade de développement. L'identification précise de la fenêtre d'exposition aux médicaments pour le TDAH permet d'éviter une misclassification potentielle non différentielle dans la mesure de l'exposition. Sans quoi, les mesures d'association obtenues pourraient être biaisées vers la valeur nulle. Cet aspect représente une limite méthodologique des études antérieures publiées sur l'association entre la prise de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et le risque de malformations congénitales. À ce jour, les études les plus pertinentes sur le sujet ont utilisé la base de données Medicaid Analytic eXtract (MAX) dans laquelle les algorithmes de l'âge gestationnel ne sont pas validés. Cette limite pourrait biaiser le risque estimé pour les évaluations

de l'exposition durant la grossesse. En somme, l'identification du moment de l'exposition durant la grossesse dans les études pharmacoépidémiologiques est cruciale pour estimer avec précision le risque de l'utilisation de médicaments par la mère.

La conduite d'études observationnelles périnatales nécessite de grandes bases de données. Plusieurs des études portant sur les risques et les avantages de l'utilisation de médicaments durant la grossesse comprennent des échantillons de petite taille, un manque de puissance statistique ou des plans d'étude sous-optimaux pour étudier des issues rares telles que des malformations congénitales. Ces dernières années, de grandes bases de données administratives ou des registres sont de plus en plus utilisés dans le domaine de la pharmacoépidémiologie périnatale pour contourner ces limitations (417, 462, 463). À cet effet, la CGQ nous a permis d'obtenir de grandes tailles d'échantillons en plus d'étudier les effets à court et à long terme de l'utilisation de médicaments durant la grossesse. Parallèlement, la CGQ permet d'étudier le développement neurologique des enfants d'âge scolaire avec une longue période de suivi après la grossesse s'étendant sur 17 années. Nous avons donc été en mesure de colliger les caractéristiques de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse et d'évaluer le risque de TDAH ainsi que de malformations congénitales chez l'enfant. Cette taille d'échantillon nous a offert une puissance statistique relativement importante pour détecter une association potentielle dans le deuxième et le troisième volet de recherche (article 2 et 3). En outre, elle a permis d'identifier plusieurs caractéristiques et déterminants de l'utilisation de médicaments pour TDAH chez la femme enceinte (article 1). En fait, le nombre de cas d'enfants TDAH exposés dans le deuxième volet était significatif ($n=29$). Pour le troisième volet, le nombre de cas de malformations congénitales exposés aux médicaments pour le TDAH pendant la période gestationnelle ($n=164$, cohorte [C]) était relativement supérieur à celui rapporté par la plupart des études antérieures. De plus, nous avons été en mesure d'évaluer le risque de TDAH et de malformations congénitales associées à l'utilisation des diverses classes et types spécifiques de médicaments pour ce trouble durant la grossesse. Également, la grande taille d'échantillons à laquelle nous avons eu recours a permis d'augmenter la probabilité de détecter des différences entre les groupes de traitement à l'étude (puissance statistique), mais aussi d'étudier des malformations congénitales majeures touchant l'ensemble des systèmes d'organe spécifique.

Les études qui génèrent des données basées sur le « *real-world evidence* » sont devenues de plus en plus cruciales pour fournir des preuves de sécurité sur les médicaments dans la pratique clinique. À ce propos, les données récoltées de façon systématique dans la CGQ reflètent la pratique médicale de routine au Québec « *real world data* », ce qui représente un autre avantage attribuable à la CGQ. Si les ECRs sont le « *gold standard* » pour évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments, des critères d'inclusion et d'exclusion stricts signifient que les populations à l'étude ne sont souvent pas représentatives de celles rencontrées en pratique clinique. Les études observationnelles basées sur la population peuvent utiliser des informations provenant de bases de données électroniques sur la santé qui fournissent de vastes ensembles de données provenant de diverses populations de patients. Les études observationnelles au niveau populationnel cherchent à fournir une série de preuves complémentaires à celles produites par les ERCs dans lesquelles les femmes enceintes ne peuvent être incluses pour des raisons éthiques. Quoique les coûts de l'accès aux données pour la maintenance de la CGQ dans la conduite d'études pharmacoépidémiologiques sont significativement moins élevés comparés aux ECRs. C'est pourquoi le recours à cette banque de données médico-administratives est de grande importance.

Au même titre, la CGQ a l'avantage d'avoir des données validées sur l'information de l'exposition aux médicaments. Comme discuté dans une précédente section, notre équipe de recherche a mené une étude de validation qui visait à comparer les prescriptions d'ordonnance du fichier pharmaceutique de la RAMQ à l'aide de questionnaires auto-administrés à plusieurs mères lors de la grossesse. Une variété de prescriptions d'ordonnance (par exemple, pour les antidépresseurs, les antibiotiques) a été validée dans la CGQ à partir de ces questionnaires administrés aux femmes sur la prise factuelle de leurs médicaments prescrits durant la grossesse (valeurs prédictives positives et négatives de > 87% et 92%, respectivement) (427). Cependant, les données de validités concernant les médicaments utilisés pour traiter le TDAH n'ont pas été collectées. Les valeurs obtenues pour les autres classes de médicaments montrent que la probabilité d'une misclassification non différentielle pour plusieurs médicaments examinés dans le cadre des différentes études de ce projet de recherche est faible. La CGQ comprend aussi des données sur les MCMs qui ont été validées. L'étude de validation compare les diagnostics

identifiés dans le fichier médical de la RAMQ et le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO avec ceux enregistrés dans les dossiers médicaux des patients établis par des médecins. De façon similaire aux données sur les prescriptions d'ordonnance, la validité prédictive positive (78.1%) et la validité prédictive négative (94.2%) des données de validation pour les malformations se sont montrées très élevées (408). Une validité prédictive positive au > 80% a été observée pour les malformations congénitales spécifiques, c'est-à-dire pour celles de type cardiaque, digestif, urinaire et les fentes labio-palatines. Ces valeurs observées réduisent la probabilité d'une misclassification potentielle non différentielle de l'issue à l'étude (troisième volet). Sans quoi, les mesures d'association estimées pourraient être biaisées vers la valeur nulle.

Finalement, la confusion est un type d'erreur systématique qui peut survenir dans les études épidémiologiques. Toutefois, la CGQ a l'avantage d'inclure une multitude de variables portant sur des facteurs de risque. Elle contient des données considérables sur des variables confondantes dans l'étude des différentes associations de ce projet de recherche. En effet, l'association entre la prise de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et le risque de ce trouble ou de malformations congénitales peut être confondu par une variété de facteurs de risque. Dans l'étude de ces associations, l'ajustement pour les principaux facteurs de risques est indispensable pour contrôler le biais de confusion. Ce biais est un concept sensible en épidémiologie, car lorsque présent, il peut entraîner une surestimation ou une sous-estimation de l'association observée entre l'exposition et l'issue. C'est pourquoi nous avons sélectionné les covariables potentielles sur la base de leur association avec la prise de médicaments pour le TDAH et les associations à l'étude *a priori*, comme indiqué dans les sections **2.3.1.3** et **2.3.2.3** de la revue de la littérature. Les variables sélectionnées étaient considérées comme un facteur de confusion si elles étaient associées à l'exposition et à l'issue sans se retrouver sur le chemin causal de l'association (457, 464). De cette façon, l'effet ne peut être expliqué en totalité par une autre variable mesurée dans l'étude. Le biais de confusion résiduel sera abordé dans la section **6.2.2.3**. L'ajustement pour les variables confondantes, dont nous avons l'information dans la base de données, permet d'obtenir la vraie mesure d'association entre l'exposition et l'événement d'intérêt en considérant l'effet de ces facteurs confondants. Les études antérieures sont limitées par l'information sur les variables confondantes dans les sources de données utilisées. De notre côté, nous avons été en mesure

d'ajuster les caractéristiques sociodémographiques de la mère, les comorbidités (asthme, dépression, diabète, hypertension, etc.), les autres troubles psychiatriques ainsi que des variables décrivant l'utilisation des services de santé. Dans les études du deuxième et troisième volet, nous avons contrôlé efficacement le biais de confusion en incluant en détail l'ensemble des variables potentiellement confondantes dans nos modèles multivariés. Par conséquent, il est peu probable qu'un biais de confusion explique la totalité des effets observés dans nos études.

6.3.1.2. Contrôle du biais d'indication

Le biais d'indication est probablement celui le plus important à garder à l'esprit dans les études observationnelles en pharmacoépidémiologie. Le biais d'indication est également appelé confusion par indication. Cette erreur se produit lorsque l'indication du traitement peut expliquer en partie ou en totalité la survenue de l'événement d'intérêt (465). En d'autres mots, ce biais survient lorsque le risque d'événements adverses est lié à la condition sous-jacente pour laquelle le médicament est prescrit.

Dans les différentes études que nous avons menées, ce type de biais pourrait expliquer la mesure d'association observée dans l'éventualité où le TDAH est associé à la prescription d'un psychostimulant ou non stimulant et à la survenue d'une malformation congénitale ou d'un TDAH chez l'enfant. Si tel avait été le cas, la mesure de l'association serait faussement attribuable à l'utilisation d'un médicament pour le TDAH et à une augmentation du risque de malformations congénitales.

Dans le cadre de notre projet de recherche et des études spécifiques, nous avons établi des stratégies pour contrôler la confusion par indication. Ce biais représentait l'une des limites méthodologiques la plus significative dans les études antérieures. Nous avons donc considéré l'indication d'une part, avec une variable d'ajustement dans nos modèles multivariés, d'autre part, en créant une cohorte de femmes ayant la même indication que le groupe d'exposition et enfin, en effectuant une analyse contrôle de type « sibling » (466). De cette façon, nous avons été en mesure de contrôler le biais d'indication au niveau des analyses statistiques et du devis d'étude. Dans la deuxième étude, nous avons restreint nos analyses à une cohorte de grossesses ayant un diagnostic de TDAH afin de contrôler ce biais lors de la planification du devis (467). Ainsi,

cela nous permet de considérer le biais d'indication en comparant des médicaments pour le TDAH qui sont indiqués pour la même condition. Nous avons alors pris en compte le biais d'indication de différente façon pour nous assurer de l'impact sur nos résultats. Les mesures d'association observées après avoir mené ces analyses n'ont pas changé les conclusions de nos analyses principales. De ce fait, il est peu plausible que la confusion par indication explique les résultats observés dans nos études du deuxième et troisième volet.

6.3.1.3. Analyses de sensibilité

Dans ce projet de recherche, de nombreuses analyses de sensibilité ont été menées dans le cadre des trois études. Ces analyses supplémentaires ont permis de s'assurer de la robustesse des résultats que nous avons observés. Les analyses de sensibilité ont également permis de répondre à plusieurs limites méthodologiques des études antérieures sur ces différents sujets de recherche. Les études précédentes comportent certaines limites méthodologiques, notamment celles qui ont évalué l'association entre la prise de médicaments pour le TDAH en début de grossesse et le risque de malformations congénitales. Pour plusieurs facteurs de risque déterminants, ces études n'avaient pas considéré et ajusté pour le biais d'indication et le potentiel biais de sélection. Comme nous avons discuté dans la section **6.2.1.2**, le biais d'indication représente l'une des limites la plus importante des études pharmacoépidémiologiques. Dans la deuxième étude, nous avons conduit nos analyses dans une cohorte standard incluant toutes les grossesses, dans une cohorte chez les femmes ayant l'indication du traitement à l'étude suivi d'une analyse contrôle de type « sibling ». Ces différentes méthodes nous ont permis d'ajuster, pour des facteurs de confusion non mesurés, le biais d'indication ainsi que les facteurs intrafamiliaux reliés à la condition. D'un autre côté dans la troisième étude, nous avons pallié à plusieurs limites et investigué le potentiel biais de sélection dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales. Le volet méthodologique de cette étude de cohorte a permis de constater que la définition des critères d'inclusion, à savoir l'inclusion exclusive des naissances vivantes uniques dans les études de grossesse, n'expliquerait pas l'ampleur du risque de MCMs associé à l'utilisation de médicaments pour le TDAH. Il s'agit d'un volet n'ayant jamais été examiné dans ce type étude, mais qui avait été abordé au préalable par

Levy et coll. (403). Dans cette troisième étude, nous avons aussi testé la robustesse de nos résultats principaux à l'aide d'une analyse de sensibilité. Dans cette dernière, nous avons uniquement considéré les femmes ayant rempli deux ordonnances ou plus d'un médicament pour le TDAH comme exposées. Ces résultats étaient cohérents avec les nôtres dans l'analyse principale, limitant de ce fait la misclassification potentielle de l'exposition.

Cela dit, l'ensemble des résultats observés dans les analyses de sensibilité sont en général similaires à ceux des analyses principales. Ces différentes analyses complémentaires sont expliquées en détail dans les sections respectives à chaque article. Il est d'autant plus important de mentionner l'apport de ces analyses sur la qualité des trois articles dans le cadre de ce projet de recherche.

6.3.1.4. Plausibilité biologique

Des études neuropharmacologiques et animales ont souligné l'implication de la dérégulation du système noradrénergique et dopaminergique dans la physiopathologie du TDAH (468-470). Par des agents neuromodulateurs sur les circuits fronto-striato-cérébelleux, la dopamine et la noradrénaline jouent des rôles décisifs dans les fonctions exécutives altérées dans le TDAH. Les médicaments utilisés dans le traitement du TDAH (y compris le méthylphénidate, la dextroamphétamine et l'ATX) agissent pour augmenter les niveaux de catécholamines cérébrales. Néanmoins, les mécanismes corticaux et sous-corticaux préfrontaux par lesquels ces agents exercent leurs effets thérapeutiques restent à préciser. Ainsi, l'étude du lien entre l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et le risque de développement d'un TDAH chez l'enfant en plus de malformations congénitales est plausible.

Les psychostimulants interviennent comme un bloqueur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, augmentant ainsi la biodisponibilité de ces amines dans la fente synaptique (471). De manière plus précise, ces derniers exercent leur effet en inhibant les transporteurs de dopamine présynaptiques des neurones adrénergiques centraux. À l'inverse, les informations sur les médicaments non stimulants et leurs mécanismes sont limitées. Les non stimulants sont des inhibiteurs présynaptiques de la recapture de la noradrénaline. Il a été rapporté qu'il pourrait provoquer des effets similaires à ceux des antidépresseurs (472). Selon la littérature, une

altération du système adrénérgique peut mener à une perturbation du système dopaminérgique. Cette action a comme impact d'influencer le comportement médié par la dopamine.

Ces médicaments opèrent de ce fait au niveau de la noradrénaline. Ils augmentent les taux de ces neurotransmetteurs dans le cerveau. Outre cela, les psychostimulants et les non stimulants peuvent traverser la barrière placentaire et exercer leur action dans la circulation foétale. Ils peuvent donc inhiber la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau du cerveau du foetus. Cet impact au niveau du foetus a des conséquences développementales dans les systèmes noradrénérgiques et dopaminérgiques. Enfin, ce dérèglement neuropharmacologique peut entraîner des problèmes neurodéveloppementaux tels que le TDAH.

Dans l'ensemble, les mécanismes biologiques expliqués ci-dessus en lien avec l'utilisation de ces médicaments durant la grossesse représentent de potentiels risques dans la survenue de troubles neurodéveloppementaux et d'effets tératogènes. Ces explications biologiques contribuent à renforcer les résultats obtenus dans notre programme de recherche. En revanche, elles n'expliquent pas directement un lien causal. La relation cause à effet doit dans ce cas être étudiée dans de futures études.

6.3.2. Limites des études et évaluation de la validité interne et externe du programme de recherche

Dans cette section, il est question de l'ensemble des limites reliées au programme de recherche et de la source de données utilisées pour les trois volets de recherche.

6.3.2.1. Données sur les habitudes de vie

Certaines caractéristiques maternelles telles que les habitudes de vie (alcool, tabac, prise d'acide folique, consommation de drogues illicites) ne sont pas disponibles dans la CGQ. Ces variables ont été identifiées dans notre revue de littérature décrite au niveau des sections **2.3.1.3** et **2.3.2.3** comme des facteurs de risque de TDAH ou de malformations congénitales. Dans la CGQ, nous avons uniquement accès aux codes diagnostiques d'addiction pour ces différentes caractéristiques.

Bien que nous n'ayons pas été en mesure d'ajuster pour certains facteurs de confusion potentiels reliés aux habitudes de vie, nous avons ajusté pour l'addiction au tabac, à l'alcool et aux drogues illicites basée sur des codes diagnostiques pour considérer ces variables dans notre modèle ajusté. Néanmoins, l'ajustement pour ces « proxy » a fort probablement entraîné un ajustement pour les cas graves d'abus, ce qui pourrait entraîner une confusion résiduelle. Dans le même ordre d'idées, l'apport en acide folique prescrit durant la grossesse est basé sur des ordonnances correspondant à une dose de >5 mg. En revanche, l'acide folique est également disponible en vente libre à des doses de ≤5 mg. Ceci peut évoquer que les utilisateurs d'acide folique peuvent avoir été potentiellement misclassifiés.

Ces caractéristiques des habitudes de vie constituent des facteurs de risque pour le TDAH. Cependant, l'utilisation d'une sous-cohorte restreinte à des individus partageant les mêmes caractéristiques réduit le risque lié à la confusion des facteurs non mesurés entre le groupe exposé et le groupe non exposé. En addition, l'analyse contrôle de type « sibling » utilisée représente une autre méthode pour considérer ces caractéristiques en éliminant la variabilité intersujet. De ce fait, un biais de confusion non mesuré ne pourrait pas entièrement expliquer les résultats obtenus dans ces volets de recherche.

6.3.2.2. Biais d'information

Le biais d'information est une distorsion de la mesure d'association due à une misclassification de l'exposition ou de l'issue à l'étude. Les principaux types de biais d'information sont le biais de rappel et le biais de misclassification (473). Il s'agit d'un biais prioritaire dans les études observationnelles. Il existe deux types de misclassification, soit la misclassification différentielle et non-différentielle. La misclassification différentielle affecte différemment les deux groupes comparés dans l'étude. Elle peut mener à une surestimation ou à une sous-estimation de la mesure d'association (474). Autrement dit, la classification différentielle survient lorsque les sujets de chaque groupe sont évalués différemment. La misclassification non différentielle affecte de la même façon les deux groupes à l'étude si par exemple, nous utilisons un instrument de mesure non validé pour évaluer les groupes. Elle cause une sous-estimation de la vraie mesure d'association vers la valeur nulle (474).

D'une part, la validité des données portant sur les codes diagnostics de TDAH représente l'une des limites des études menées dans le cadre de cette thèse. L'information sur le TDAH a été collectée à partir des fichiers de services médicaux des bases de données administratives de la RAMQ et de MED-ÉCHO dans la cohorte des grossesses du Québec. L'identification du TDAH par l'intermédiaire des codes diagnostiques est similaire aux études antérieures qui ont identifié l'issue en utilisant des registres et des bases de données administratives. Les données sur le TDAH n'ont pas été validées dans la CGQ, ce qui représente une limite potentielle dans la conduite de nos études. Des données non validées par rapport à l'issue peuvent causer une sous-estimation de la mesure de risque vers la valeur nulle dans le deuxième et le troisième article.

Bien que le TDAH ne soit pas identifié à l'aide d'une simple visite médicale, conformément aux lignes directrices canadiennes sur le TDAH, le diagnostic de ce trouble est établi grâce à une approche multimodale exhaustive, incluant le patient, les parents ou un proche pour exclure tout autre diagnostic possible (54, 101). Comme les diagnostics de TDAH n'ont pas été validés dans la CGQ, nous avons combiné les diagnostics et les prescriptions remplies pour identifier le TDAH. Ainsi, le TDAH était défini comme un diagnostic ou une prescription remplie d'un médicament pour le TDAH. En 2011, le CDC et la « Health Resources and Services Administration » ont signalé que 11% des enfants âgés de 4 à 17 ans aux États-Unis avaient déjà reçu un diagnostic de TDAH ce qui est similaire à la prévalence rapportée dans le deuxième volet de recherche. Cependant, la prévalence rapportée dans la CGQ est légèrement supérieure aux estimations rapportées dans d'autres études, mais toujours en concordance avec la littérature (8, 454). Ainsi, dans l'article 2 de ce programme de recherche, nous avons mené une analyse de sensibilité chez les enfants avec un diagnostic de TDAH confirmé par un neurologue ou un psychiatre, indépendamment de l'utilisation de médicaments pour le TDAH. Les résultats étaient cohérents avec ceux des principales analyses, augmentant ainsi la validité de nos résultats. Les données disponibles soutiennent la validité concomitante, prédictive et discriminante de la distinction entre les symptômes d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité. Elles indiquent de même toutes les différences cohérentes avec les niveaux relatifs d'inattention et les symptômes d'hyperactivité-impulsivité caractérisant le TDAH (101). D'ailleurs, depuis la publication du DSM-V, les critères diagnostiques pour le TDAH sont devenus la norme mondiale. De ce fait, une étude a soulevé que

la plupart des symptômes proposés par le DSM-V avaient une fiabilité de type test-retest avec des coefficients kappa modérés (la majorité d'entre eux étaient inclus dans cet intervalle κ : 0,4-0,7). Un coefficient kappa entre 0,4 et 0,6 était considéré comme une bonne fiabilité test-retest, tandis qu'un coefficient entre 0,2 et 0,4 était considéré comme acceptable pour les diagnostics conformes au DSM-V. Ces résultats sur la base d'une fiabilité test-retest sont similaires à ceux rapportés dans la littérature médicale (475). À l'aide des critères de diagnostic de l'Université de Washington, le National Institute for Health and Clinical Excellence a examiné la validité du système étant utilisé pour diagnostiquer le TDAH chez les enfants et les adultes (476, 477). Les symptômes du TDAH sont identifiables de manière fiable. Les symptômes utilisés pour définir le TDAH se regroupent dans les références cliniques. Les symptômes du TDAH sont séparés des problèmes de conduite et des traits neurodéveloppementaux. Des études de fratrie montrent un modèle distinct d'influences génétiques et environnementales sur le TDAH par rapport aux problèmes comportementaux. D'autres influences génétiques se chevauchent entre le TDAH et les troubles neurodéveloppementaux, soit l'autisme (478-480). Ce critère justifie l'exclusion des enfants atteints d'un TSA dans nos études. Bien entendu, des troubles qui surviennent couramment, mais pas toujours chez les adultes atteints de TDAH. Plusieurs variables génétiques, environnementales et neurobiologiques distinguent le TDAH des cas non-TDAH, mais ne sont pas suffisamment sensibles ou spécifiques pour diagnostiquer la condition par l'intermédiaire d'un test biologique (34, 481).

D'autre part, l'âge moyen au premier diagnostic du TDAH observé dans le deuxième volet de recherche était de 8,19 ans ($\pm 2,4$; médiane 8,00). Celui-ci est en concordance avec les lignes directrices sur l'âge diagnostic du TDAH chez l'enfant. Pour avoir une mesure valide du TDAH, nous avons restreint l'analyse à une sous-cohorte d'enfants nés avant 2012 étant donné que la probabilité d'être diagnostiqué avec un TDAH ou d'avoir une prescription de médicaments pour ce trouble est faible pour les enfants âgés de moins de 3 à 4 ans. Les résultats de cette analyse étaient comparables à ceux de l'analyse principale, ce qui est rassurant pour la validité de notre mesure de TDAH. Bien que le diagnostic du TDAH soit complexe et implique un processus rigoureux dans l'évaluation des patients, nous ne pouvons pas exclure un biais d'information. Le diagnostic nécessite une évaluation approfondie des antécédents physiques et psychiatriques,

des rencontres médicales et des questionnaires exhaustifs pour examiner les symptômes caractéristiques à la condition. Les analyses de sensibilités qui ont été effectuées pour vérifier la robustesse de nos résultats sont importantes et permettent de prendre en considération la validité du diagnostic du TDAH.

Dans le troisième volet de recherche, l'issue à l'étude a été validée par rapport aux dossiers médicaux patients dans une étude de validation par notre équipe de recherche (408). La validité des codes de diagnostic des malformations congénitales enregistrés dans les bases de données administratives du Québec présente des valeurs prédictives positives et négatives de 88,2% (IC à 95% 85,1-91,3) et 94,2% (IC à 95% 92,2-96,2), respectivement. Les détails figurent dans la section de l'article 3.

Les données de la CGQ sont enregistrées de manière prospective avec des informations valides et précises obtenues à partir d'ordonnances remplies en pharmacie. Ces données sont basées sur les diagnostics du médecin plutôt que sur des rapports maternels, limitant ainsi le biais de rappel. La base de données administrative de la RAMQ contient aussi des ordonnances remplies en pharmacie plutôt que des données auto-rapportées. Malgré que nous ne disposions pas de données sur l'utilisation réelle de ces médicaments, une étude réalisée par notre équipe de recherche a colligé l'information nécessaire pour évaluer cet impact. En effet, la collecte des informations à partir des fichiers pharmaceutiques de la RAMQ et celles recueillies à partir des questionnaires auto-administrés a montré une grande validité entre l'utilisation des médicaments durant la grossesse et les données de dispensation obtenues au sein de la CGQ. Les PPV et les VPN étaient élevés pour l'ensemble des classes de médicaments durant la grossesse ($\geq 80\%$). Bien que notre équipe ait montré la grande fiabilité des données sur les ordonnances remplies en pharmacie, nous ne pouvons pas exclure que certaines femmes aient pu être non adhérentes à leur traitement du TDAH (427). Conséquemment, la non-adhérence peut avoir entraîné une misclassification potentielle de l'exposition et ainsi avoir biaisé les estimations relatives vers la valeur nulle. Toutefois, une étude hollandaise de Jong et coll. a indiqué que l'évaluation des prescriptions remplies d'ordonnances représente la façon la plus précise d'estimer l'utilisation réelle des médicaments dans un contexte populationnel, en rapportant que près de 95% des femmes enceintes qui remplissent une prescription pour un médicament prennent ce dernier

(482). De plus, les analyses de sensibilité réalisées dans l'article 2 et 3 qui définissent l'exposition aux médicaments pour le TDAH avec moins de deux ordonnances remplies au cours du premier trimestre étaient cohérentes avec nos résultats dans les analyses principales. En augmentant la spécificité de la définition de l'exposition, le risque de misclassification potentielle est limité. Il a d'ailleurs été signalé que la base de données sur la dispensation des ordonnances représente l'une des sources les plus précises de médicaments délivrés aux patients (427, 482, 483).

Tout compte fait, il y a peu de données manquantes dans la CGQ. Cependant, il est raisonnable de préciser qu'il y a certaines données manquantes dans les bases de données de la RAMQ et MED-ECHO, notamment pour les diagnostics, le poids à la naissance et la durée de la gestation. À noter que la cohorte des grossesses du Québec comprend un certain nombre de bases de données administratives qui recueillent les informations sur les variables de manière systématique pour chaque individu.

6.3.2.3. Biais de confusion résiduel

La confusion résiduelle est la distorsion qui subsiste après le contrôle de la confusion dans la conception et/ou dans l'analyse d'une étude. Dans les études observationnelles, la confusion résiduelle peut être causée par un ajustement partiel ou incomplet pour des variables confondantes dont les données sur ces facteurs n'ont pas été recueillies, un manque de précision au niveau des données sur les variables de confusion mesurées, un ajustement pour la sévérité de la maladie pour laquelle le médicament est prescrit et une erreur de mesure associée aux variables confondantes pour lesquelles un ajustement a été effectué dans les analyses statistiques.

Une multitude de facteurs de risque et de variables potentiellement confondantes basés sur une revue de la littérature ont été pris en compte dans chaque étude de ce projet de recherche. Malgré tout, nous ne pouvons pas exclure complètement le biais de confusion résiduel pour les études étiologiques du deuxième et troisième volet de recherche. En effet, certaines variables concernant les habitudes de vie de la mère telles que le tabagisme, la consommation d'alcool/drogues illicites et la supplémentation en acide folique ne sont pas disponibles dans la CGQ. Nous avons toutefois utilisé des indicateurs, communément nommés « proxy », dans nos

modèles multivariés ajustés pour les variables confondantes suivantes : la dépendance au tabac, à l'alcool et aux drogues illicites. Néanmoins, l'inclusion de ces « proxy » dans notre modèle d'analyse a probablement entraîné un ajustement des formes graves d'abus, ce qui pourrait conduire/mener à une confusion résiduelle. De plus, une étude similaire à celle menée dans le troisième volet de recherche a ajusté pour les variables reliées aux habitudes de vie de la mère (93). Cette étude par Huybrechts et coll. démontre des résultats similaires à ceux obtenus dans notre étude ce qui indique que le biais de confusion résiduelle potentiel relié à l'ajustement de ces variables est peu probable.

Bien que nous ayons considéré de nombreuses variables de confusion potentielles, y compris le TDAH maternel et l'ensemble des comorbidités reliées à la condition, la confusion résiduelle relative aux facteurs génétiques ne peut être complètement exclue. Nous avons mis en œuvre plusieurs types d'analyse pour contrôler le biais d'indication dans la deuxième étude portant sur l'association entre l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH et le risque de développement de cette condition chez l'enfant. Nous avons utilisé deux méthodes, l'une sur le plan statistique et l'autre en fonction du schéma d'étude.

Dans cette deuxième étude, nous avons d'une part, considéré le biais d'indication au niveau statistique par l'intermédiaire d'une variable d'ajustement dans notre modèle multivarié. De cette façon, nous avons contrôlé pour le TDAH maternel au niveau des analyses par la présence ou par l'absence de diagnostic de TDAH chez la femme enceinte. D'autre part, nous avons conduit nos analyses dans une sous cohorte de femmes ayant un diagnostic de TDAH. Par l'intermédiaire du devis de l'étude, nous avons tenté de contrôler le biais d'indication en supposant que les femmes enceintes atteintes de TDAH ont des caractéristiques et des habitudes de vie comparables, ce qui réduit par le fait même la présence du biais de confusion résiduel par des facteurs non mesurés. Un tel biais ne pourrait pas entièrement expliquer les résultats obtenus. Nous avons donc considéré le biais d'indication au niveau des analyses dans nos modèles multivariés et par le schéma de l'étude à l'aide d'un devis de cohorte incluant uniquement des femmes atteintes de TDAH. Dans cette cohorte, nous avons utilisé les codes diagnostiques comme « proxy » de l'indication pour identifier les mères atteintes de ce trouble. Selon les banques de données de la CGQ, le diagnostic de TDAH chez les mères atteintes a été identifié une

année avant ou durant la grossesse. Il reste que des erreurs de mesures dues à une sous-identification de la condition dans ces banques de données administratives ne sont pas à exclure. Cependant, les données concernant le diagnostic du TDAH dans la CGQ n'ont pas été validées. En raison de cela, il se peut que des erreurs de classification dans la mesure de la condition aient eu lieu. Malgré que l'ensemble ces analyses aient été conduites dans le but de contrôler le biais d'indication, un biais de confusion résiduel ne peut pas être totalement exclu. L'effet de la présence d'un biais de confusion résiduel par l'indication causerait une surestimation du risque de TDAH associé à l'exposition à ces médicaments durant la grossesse.

Toujours au sujet de la deuxième étude, vu les facteurs génétiques impliqués dans l'étiologie du TDAH comme décrits à la section **2.3.1.3.13**, il est possible qu'un biais de confusion résiduel soit présent. Le devis d'étude de cohorte longitudinale basée sur la population est le moyen le plus efficace d'évaluer cette association. Cela dit, nous avons utilisé une analyse de type « sibling » comme contrôle pour ajuster les facteurs partagés liés à la génétique et à l'environnement familial qui peuvent ne pas être mesurés dans les analyses de cohorte conventionnelle. Nous avons utilisé la méthode des paires discordantes dans l'analyse contrôle de « sibling ». Cette méthode a été réalisée en appariant un enfant exposé à son frère/sœur non exposé et permet de considérer plusieurs facteurs de risque non mesurés (428). En effet, les estimations de l'association entre la prise de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et la survenue de ce trouble chez les enfants ont été obtenues en utilisant les frères et sœurs de mères montrant une utilisation discordante de médicaments pour le TDAH au cours de la grossesse. Toutefois, la possibilité d'obtenir des associations atténuées dues à l'erreur aléatoire est plus élevée dans la mesure de l'exposition dans les analyses de type « sibling ». Les associations sont généralement plus faibles que celles observées dans les analyses de cohorte conventionnelle (452). Bien que les mesures d'association obtenues par les analyses de fratrie ne soient pas confondues par les facteurs familiaux partagés entre frères et sœurs, ces estimations peuvent être biaisées par les facteurs de confusion non partagés pris en compte (452, 484). En résumé, nous avons utilisé comme mesure statistique le « E-value » proposée par VanderWeele et Ding afin d'évaluer la robustesse de l'association dans notre étude concernant des facteurs de confusion non mesurés ou non ajustés dans l'analyse globale de cohorte (485). Le « E-value » est liée à des preuves

causales dans les études observationnelles pouvant être confondues par des covariables non mesurées. Les détails de ces analyses ont été décrits dans l'article 2 de cette thèse. Les analyses de sensibilité représentent un outil pratique pour évaluer la robustesse d'une association à des facteurs de confusion potentiels non mesurés ou incontrôlés.

En somme, cette étude combine trois approches qui évaluent l'effet de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse ainsi que les enfants étant atteints de cette condition, à savoir une analyse de cohorte conventionnelle incluant toutes les grossesses, une cohorte restreinte de femmes enceintes atteinte du trouble et une analyse de contrôle « sibling ». De cette manière, nous avons été en mesure de considérer l'étendue de l'impact des biais d'indication et de confusion résiduelle potentiels dans cette première étude étiologique qui étudie le lien entre l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH et le risque chez l'enfant.

Concernant le biais de confusion par la sévérité de la maladie, nous ne pouvons pas complètement exclure la confusion résiduelle potentielle. Comme expliqué précédemment dans cette thèse, le TDAH comporte une composante avec de fortes comorbidités psychiatriques chez les adultes. Malgré que nous ayons ajusté pour des variables de « proxy » de la sévérité, tel que l'utilisation de médicaments pour le TDAH une année précédant la grossesse, l'utilisation d'autres médicaments antipsychotiques et les diagnostics maternels d'autres troubles psychiatriques avant ainsi que durant la grossesse, nous ne pouvons pas exclure totalement l'effet d'une confusion résiduelle par la sévérité de la maladie. En dépit que nous ayons contrôlé la sévérité de la maladie en ajustant pour les antécédents psychiatriques et la prise d'autres médicaments antipsychotiques, ces indicateurs ne permettent pas de séparer complètement l'effet du médicament de celui de la sévérité de la maladie sur le risque de TDAH. Après tout, les femmes qui choisissent de continuer la prise de leur médicament pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse peuvent potentiellement faire partie de celles étant atteintes de TDAH de façon plus sévère. Les plans de traitement pharmacologique établis sur la totalité de la grossesse peuvent correspondre à un TDAH modéré à sévère qui altère le quotidien de la patiente. Ce biais de confusion résiduel par la sévérité de la condition pourrait expliquer les associations positives observées dans le deuxième axe de recherche (article 2).

6.3.2.4. Comparaisons multiples

Dans l'article 3 du troisième volet de recherche, plusieurs comparaisons ont été effectuées dans la mesure des associations. Dans le cadre des analyses performées, ces comparaisons multiples sont généralement associées à une augmentation de la probabilité d'avoir des résultats statistiquement significatifs due à une hausse de l'erreur de type I (486). Il existe des méthodes statistiques pour corriger l'impact de la comparaison multiple. La correction de Bonferroni figure parmi les méthodes recommandées lorsqu'on performe des tests multiples « multiple testing ». Cet ajustement diminue l'erreur de type I, mais augmente l'erreur de type II. En ce sens que la probabilité de ne pas rejeter l'hypothèse nulle est plus grande alors que l'hypothèse alternative est vraie (487, 488). Or, en augmentant l'erreur de type II (β), la puissance statistique, diminue ($1-\beta$). Ceci a pour effet de diminuer la possibilité d'identifier un vrai résultat statistiquement significatif.

Dans cette troisième étude, un certain nombre de comparaisons ont été effectuées dans l'analyse du risque de malformations congénitales par système d'organe. Ces comparaisons multiples peuvent augmenter la probabilité de trouver une association basée sur la chance pour certains résultats observés. Nous n'avons pas effectué d'ajustement pour les comparaisons multiples dans la mesure où la stratification par système d'organe diminue de façon considérable le nombre d'observations par catégorie qui ont une exposition à un médicament pour le TDAH. Nous avons pris cette décision pour éviter de manquer une véritable association considérant que les malformations représentent un enjeu de santé cliniquement important. Malgré ce choix, il est possible de supporter les différents résultats obtenus dans cette étude avec ceux de la littérature et les mécanismes biologiques sous-jacents. Effectivement, quelques études antérieures ont montré des résultats similaires et des mécanismes biologiques pouvant expliquer les associations observées.

6.3.2.5. Puissance statistique

En ce qui a trait à la puissance statistique, la base de données de la CGQ comprend un très grand nombre de femmes enceintes au Québec permettant de conduire d'importantes études de

cohorte longitudinale prospective. La mise sur pied de ces cohortes permet d'obtenir un échantillon significatif dans l'évaluation du risque de troubles neurodéveloppementaux et de malformations congénitales associés à l'utilisation de médicaments dans le traitement du TDAH durant la grossesse.

Par ailleurs, quelques analyses menées dans la deuxième et la troisième étude n'ont pas atteint la puissance statistique nécessaire. C'est le cas notamment de celles qui portent sur l'évaluation de l'association entre l'exposition aux classes spécifiques des médicaments pour le TDAH et les malformations congénitales majeures catégorisées par systèmes d'organe. Cette même limite a été rapportée dans la deuxième étude pour évaluer le lien entre les types spécifiques de médicaments pour le TDAH et le risque de développer le trouble chez l'enfant dans l'analyse de type « sibling ».

Étant donné le manque important de données sur ce sujet dans la littérature, ces analyses de sous-groupes sont primordiales. Malgré l'ampleur de la base de données des grossesses du Québec, nous n'avions pas toujours la puissance statistique adéquate pour ces analyses de sous-groupe.

6.3.2.6. Validité externe

La base de données utilisée dans ce projet de recherche contient de l'information sur la dispensation de toutes les prescriptions remplies en pharmacie pour l'entièreté des femmes enceintes couvertes par la RAMQ au Québec (14). Toutes les femmes enceintes établies au Québec de façon permanente doivent être couvertes par une assurance médicaments si ces dernières n'ont pas accès à un régime d'assurance privée. La RAMQ est l'entité qui administre le régime public d'assurance médicaments. D'autant plus qu'il y a des assurances des régimes privés qui couvrent les prescriptions pour les médicaments, et ce, sous la forme d'assurances collectives et de régimes d'avantages sociaux. Il est vrai que l'ensemble des travailleurs qui ne sont pas admissibles au régime privé d'assurance médicaments offert par leur employeur ou leur conjoint sont automatiquement inscrits au régime public d'assurance médicaments. Il en est de même pour les personnes âgées de plus de 65 ans ou celles qui sont prestataires de l'aide sociale/financière de dernier recours (78). Ainsi, la CGQ contient toutes les données sur la

dispensation des prescriptions du régime public de la RAMQ (adhérents et prestataire de l'assistance-emploi).

Notre groupe de recherche a d'ailleurs mené une étude au sein de la cohorte des grossesses du Québec pour étudier le niveau socio-économique des femmes couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Les résultats de cette étude ont démontré que les femmes couvertes par le régime d'assurance-médicaments du Québec pour la dispensation de leur médicament présentaient un niveau socio-économique moins élevé que celles couvertes par un régime privé. Toutefois, il a été démontré par Bérard et Lacasse que les femmes assurées par la RAMQ ou un régime d'assurance privée avaient des comorbidités semblables augmentant ainsi la généralisabilité des résultats des études du programme de recherche (411).

Chapitre 7 – Conclusion générale et implications cliniques

L'ensemble des données générées dans le cadre de cette thèse a permis de contribuer de façon significative à la littérature scientifique en ajoutant des données importantes sur les caractéristiques de l'utilisation et les risques associés aux médicaments pour le traitement du TDAH durant la grossesse. Ce programme de recherche a permis d'investiguer et de générer des données sur un grand nombre de femmes enceintes au Québec.

Dans le premier volet, les résultats ont démontré que la prévalence de l'utilisation de médicaments pour le TDAH chez les femmes enceintes au Québec a augmenté de façon importante entre 1998 et 2015. La prévalence estimée de l'utilisation de ces médicaments durant la grossesse était de 1,2% en 2015, ce qui représente une augmentation significative de la prévalence par rapport à 1998. De plus, les diagnostics de TDAH avaient tendance à augmenter entre 1998 et 2015, ce qui est conforme aux conclusions d'un certain nombre d'études épidémiologiques. L'augmentation de l'utilisation de ces médicaments chez la femme enceinte concorde également avec les résultats obtenus aux États-Unis et dans d'autres pays. Elle soulève plusieurs questionnements reliés aux recommandations des lignes directrices et à l'innocuité de ces médicaments. Toutefois, nos résultats sont rassurants dans la mesure où la très grande majorité des médicaments prescrits pour le TDAH durant la grossesse respectaient le cadre posologique recommandé par les lignes directrices. Les psychostimulants se sont d'autant plus révélés être la classe de médicaments pour le TDAH la plus largement utilisée. Plus précisément, cette augmentation est principalement due au méthylphénidate. Indépendamment de l'indication principale, plusieurs déterminants, tels que les troubles de l'humeur, l'anxiété et d'autres troubles psychiatriques ont été associés à l'utilisation de médicaments pour le TDAH durant la grossesse. Bien que les conséquences fœtales de l'exposition prénatale restent à déterminer, un nombre croissant de femmes enceintes prennent des médicaments pour le traitement de ce trouble. De plus, les conséquences d'un TDAH non traité sur la mère et le nouveau-né doivent être prises en compte dans l'établissement du plan de traitement pharmacologique par le professionnel de la santé.

Dans le second volet, notre étude a combiné trois approches exhaustives pour évaluer l'effet de l'utilisation des médicaments pour le TDAH pendant la période gestationnelle et le risque de ce trouble chez l'enfant. À notre connaissance, cette étude est la première à étudier cette association durant la grossesse. Les résultats ont permis de constater que l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH n'était pas associée à un risque accru de développer cette condition chez les enfants. Nos analyses combinant la régression de Cox et l'analyse de type « sibling » suggèrent que l'association est probablement due à des facteurs environnementaux génétiques et/ou familiaux. De ce fait, ces résultats supportent les évidences actuelles sur le caractère génétique et héréditaire de la maladie. Malgré une association positive dans la cohorte d'étude globale, les résultats obtenus dans les autres approches statistiques ne permettent pas de conclure sur le lien entre l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH et le risque de TDAH chez l'enfant. La cohorte globale basée sur la population est le moyen le plus robuste d'évaluer une association. En revanche, nous avons utilisé une analyse de type « sibling » comme contrôle pour considérer les facteurs partagés liés à la génétique et à l'environnement familial qui peuvent ne pas être mesurés dans le cadre d'analyses de cohorte standard. En effet, les résultats de la cohorte globale ont rapporté que l'exposition *in utero* aux médicaments pour le TDAH doublait le risque de TDAH chez l'enfant contrairement à une augmentation non statistiquement significative de 14% du risque dans l'analyse de type « sibling ». Ces résultats doivent être interprétés avec précaution étant donné que nous ne pouvons pas exclure complètement la présence d'un biais de confusion résiduelle, en particulier par la sévérité du trouble. Compte tenu du risque associé à la confusion résiduelle dans les associations observées, des études additionnelles restent nécessaires.

Dans le troisième et dernier volet de cette thèse, les résultats montrent que l'utilisation de ces médicaments, notamment les psychostimulants et les non stimulants, est associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures. Il s'agit de la première étude à étudier le risque de malformations congénitales majeures en fonction de la classe thérapeutique des médicaments pour le TDAH au cours du premier trimestre de la grossesse. Les résultats ont démontré que l'utilisation de médicaments pour le TDAH au cours du premier trimestre augmente le risque de MCMs de 29% chez les nouveau-nés,

notamment de malformations cardiaques. D'autres associations ont été aussi observées entre les classes de médicaments et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures. Malgré cela, les résultats démontrent que l'utilisation de méthylphénidate durant la grossesse n'est pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures. Ces données constituent une contribution importante dans le traitement du TDAH en début de grossesse. Elles fournissent des indications précieuses pour les lignes directrices actuelles qui considèrent que les médicaments pour le TDAH ne sont pas considérés comme sûrs ni néfastes durant la grossesse. Ces résultats apportent également des évidences considérables pour les professionnels de la santé impliqués dans la gestion des plans de traitements des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes. Quoique cette augmentation soit faible, l'utilisation répandue de médicaments pour le TDAH durant la grossesse augmente, comme rapporté dans le premier volet de cette thèse. Cette condition représente une charge déterminante tant au niveau de la société que de la famille. C'est pourquoi ces données supplémentaires seront grandement utiles pour la pratique clinique. Sans compter que le volet méthodologique de cette étude nous a permis d'investiguer le risque d'un potentiel biais de sélection dans les études pharmacoépidémiologiques périnatales. Ainsi, le fait d'inclure seulement les naissances vivantes uniques à terme n'expliquerait pas l'ampleur du risque de MCM associé à l'utilisation de médicaments pour le TDAH. Bien que les conséquences fœtales de l'exposition prénatale restent à déterminer, l'utilisation de ces médicaments dans le traitement du TDAH au cours du premier trimestre augmente le risque de malformations congénitales majeures chez le nouveau-né. Par conséquent, ces informations sont essentielles dans l'évaluation des stratégies de traitement du TDAH chez les femmes enceintes.

En conclusion, bien que prescrits depuis plusieurs décennies, les médicaments psychostimulants et non stimulants dans le traitement du TDAH demeurent controversés. La littérature médicale est ponctuée de lacunes en matière de connaissances scientifiques sur la prise de médicaments pour le TDAH durant la grossesse et sur les risques potentiels pour le fœtus. Il n'est pas possible d'affirmer l'innocuité définitive de la prise de ces médicaments chez la femme enceinte selon les différentes lignes directrices actuelles. Il est donc primordial que les médecins soient conscients des risques potentiels non évalués lors de prescriptions à long terme de ces médicaments chez

les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. Nous comptons maintenant quelques études d'importance qui rapportent des données cruciales dans l'évaluation de la sécurité et des complications à long terme associées aux thérapies comprenant des psychostimulants et non stimulant durant la grossesse. Nos travaux contribuent et ajoutent des données significatives à la littérature scientifique actuelle pour une meilleure compréhension des effets associés à ces médicaments.

7.1. Futurs travaux de recherche

Dans les travaux futurs, il serait intéressant de quantifier le lien entre l'utilisation des médicaments pour le TDAH associée au risque de troubles neurodéveloppementaux et de malformations congénitales en fonction de différentes doses thérapeutiques. Effectivement, il serait judicieux de voir s'il existe une relation dose effet, c'est-à-dire si une dose donnée génère des effets d'intensité différente. De plus, la CGQ contient des femmes qui présentent un SSE plus faible que la moyenne de la population. Or, il serait pertinent de conduire ces études dans une population de femmes enceintes ayant un SSE plus élevé. Ces études pourraient être réalisées à l'aide de la base de données REMED (Registre de données sur les Médicaments-Université de Montréal). REMED est une base de données qui inclut des femmes couvertes par une assurance médicaments privée. Enfin, il serait également intéressant de compléter l'évaluation du risque d'issues de grossesses indésirables, telles qu'un faible poids à la naissance et les nouveau-nés petits pour leur âge gestationnel. Sachant que l'utilisation de ces médicaments risque d'augmenter davantage, ces sujets d'étude sont d'actualité et représentent des données essentielles dans la prise en charge des femmes enceintes atteintes de TDAH.

Références bibliographiques

1. Vande Voort JL, He JP, Jameson ND, Merikangas KR. Impact of the DSM-5 attention-deficit/hyperactivity disorder age-of-onset criterion in the US adolescent population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(7):736-44.
2. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1):34-46.e2.
3. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36(2):159-65.
4. Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L. Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(7):713-20.
5. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry*. 2000;48(1):9-20.
6. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
7. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
8. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e994-1001.
9. Song P, Zha M, Yang Q, Zhang Y, Li X, Rudan I. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2021;11:04009.
10. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *Jama*. 1998;279(14):1100-7.

11. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(10 Suppl):85s-121s.
12. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet.* 1998;351(9100):429-33.
13. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(2):182-93.
14. Lesesne C, Abramowitz A, Perou R, Brann E. Attention deficit/hyperactivity disorder: a public health research agenda. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2000.
15. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. Washington: American Psychiatric Association.2013.
16. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2016;387(10024):1240-50.
17. Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, Lomedico A, Hyder LL, Faraone SV. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *The Journal of clinical psychiatry.* 2012;73(7):941-50.
18. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment, 4th ed. Barkley RA, editor. New York, NY, US: The Guilford Press; 2015. xiii, 898-xiii, p.
19. Hauck TS, Lau C, Wing LLF, Kurdyak P, Tu K. ADHD Treatment in Primary Care: Demographic Factors, Medication Trends, and Treatment Predictors. *Can J Psychiatry.* 2017;62(6):393-402.
20. Yang L, Ji N, Guan LL, Chen Y, Qian QJ, Wang YF. [Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in different age group]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2007;39(3):229-32.
21. Nordström T, Ebeling H, Hurtig T, Rodriguez A, Savolainen J, Moilanen I, et al. Comorbidity of disruptive behavioral disorders and attention-deficit hyperactivity disorder--indicator of severity in problematic behavior? *Nord J Psychiatry.* 2013;67(4):240-8.

22. Joelsson P, Chudal R, Gyllenberg D, Kesti AK, Hinkka-Yli-Salomäki S, Virtanen JP, et al. Demographic Characteristics and Psychiatric Comorbidity of Children and Adolescents Diagnosed with ADHD in Specialized Healthcare. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016;47(4):574-82.
23. Cuffe SP, Visser SN, Holbrook JR, Danielson ML, Geryk LL, Wolraich ML, et al. ADHD and Psychiatric Comorbidity: Functional Outcomes in a School-Based Sample of Children. *J Atten Disord.* 2020;24(9):1345-54.
24. Brandt A, Rehm J, Lev-Ran S. Clinical Correlates of Cannabis Use Among Individuals With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2018;206(9):726-32.
25. Biederman J, Fried R, Hammerness P, Surman C, Mehler B, Petty CR, et al. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on driving behaviors in young adults with ADHD assessed with the Manchester driving behavior questionnaire. *J Adolesc Health.* 2012;51(6):601-7.
26. Brook JS, Brook DW, Zhang C, Seltzer N, Finch SJ. Adolescent ADHD and adult physical and mental health, work performance, and financial stress. *Pediatrics.* 2013;131(1):5-13.
27. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry.* 2019;24(4):562-75.
28. Akutagava-Martins GC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert review of neurotherapeutics.* 2016;16(2):145-56.
29. van Dyk L, Springer P, Kidd M, Steyn N, Solomons R, van Toorn R. Familial-Environmental Risk Factors in South African Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Case-Control Study. *J Child Neurol.* 2015;30(10):1327-32.
30. Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Almqvist C, Kuja-Halkola R, Sjölander A, et al. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2014;43(6):1815-24.
31. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, 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.
32. Sagiv SK, Epstein JN, Bellinger DC, Korrnick SA. Pre- and postnatal risk factors for ADHD in a nonclinical pediatric population. *J Atten Disord.* 2013;17(1):47-57.

33. Motlagh MG, Katsovich L, Thompson N, Lin H, Kim YS, Scahill L, et al. Severe psychosocial stress and heavy cigarette smoking during pregnancy: an examination of the pre- and perinatal risk factors associated with ADHD and Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(10):755-64.
34. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*. 2007;96(9):1269-74.
35. Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Psychiatric diagnoses of maltreated children: preliminary findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(5):863-7.
36. Sprich-Buckminster S, Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Lehman BK. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(5):1032-7.
37. Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V, Rahman A, Tran T, Holton S, et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2012;90(2):139g-49g.
38. *Mental Illness and Addiction in Canada*, 3rd edition. Mood Disorders Society of Canada. 2009.
39. Smolina K, Hanley GE, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan S. Trends and Determinants of Prescription Drug Use during Pregnancy and Postpartum in British Columbia, 2002-2011: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128312.
40. Stevenson F, Hamilton S, Pinfold V, Walker C, Dare CR, Kaur H, et al. Decisions about the use of psychotropic medication during pregnancy: a qualitative study. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010130.
41. Marlene P. Freeman, M.D. ADHD and Pregnancy. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(7):723-8.
42. Lupattelli A, Spigset O, Björnsdóttir I, Hämeen-Anttila K, Mårdby AC, Panchaud A, et al. Patterns and factors associated with low adherence to psychotropic medications during pregnancy--a cross-sectional, multinational web-based study. *Depress Anxiety*. 2015;32(6):426-36.

43. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(2):237-58.
44. Glover V. Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 2011;52(4):356-67.
45. Hatch B, Healey DM, Halperin JM. Associations between birth weight and attention-deficit/hyperactivity disorder symptom severity: indirect effects via primary neuropsychological functions. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 2014;55(4):384-92.
46. Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 2007;48(3-4):245-61.
47. Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, Thapar A. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC psychiatry.* 2007;7:26.
48. Rice F, Harold GT, Boivin J, van den Bree M, Hay DF, Thapar A. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. *Psychol Med.* 2010;40(2):335-45.
49. Zhu JL, Olsen J, Liew Z, Li J, Niclasen J, Obel C. Parental smoking during pregnancy and ADHD in children: the Danish national birth cohort. *Pediatrics.* 2014;134(2):e382-8.
50. Corsi DJ, Donelle J, Sucha E, Hawken S, Hsu H, El-Chaâr D, et al. Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nature Medicine.* 2020;26(10):1536-40.
51. Young S, Adamo N, Ásgeirsdóttir BB, Branney P, Beckett M, Colley W, et al. Females with ADHD: An expert consensus statement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in girls and women. *BMC psychiatry.* 2020;20(1):404.

52. Justice AJ, De Wit H. Acute effects of d-amphetamine during the early and late follicular phases of the menstrual cycle in women. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2000;66(3):509-15.
53. White TL, Justice AJ, de Wit H. Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002;73(4):729-41.
54. Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines, Fourth Edition, Toronto ON; CADDRA. 2018.
55. Leahy LG. Diagnosis and treatment of ADHD in children vs adults: What nurses should know. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018;32(6):890-5.
56. Krull, K. R. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications (M. Augustyn, Ed). UpToDate [Internet]. 2016. Available from: retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-treatment-with-medications>.
57. Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, Gudmundsdottir BG, Munro BA, Zavras BM, et al. Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. *Psychology research and behavior management*. 2014;7:223-49.
58. Abikoff HB, Vitiello B, Riddle MA, Cunningham C, Greenhill LL, Swanson JM, et al. Methylphenidate effects on functional outcomes in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2007;17(5):581-92.
59. Kendall T, Taylor E, Perez A, Taylor C. Diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2008;337:a1239.
60. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr*. 2012;12:78.

61. Zuvekas SH, Vitiello B. Stimulant medication use in children: a 12-year perspective. *Am J Psychiatry*. 2012;169(2):160-6.
62. Raman SR, Marshall SW, Gaynes BN, Haynes K, Naftel AJ, Stürmer T. An observational study of pharmacological treatment in primary care of children with ADHD in the United Kingdom. *Psychiatr Serv*. 2015;66(6):617-24.
63. Boland F, Galvin R, Reulbach U, Motterlini N, Kelly D, Bennett K, et al. Psychostimulant prescribing trends in a paediatric population in Ireland: a national cohort study. *BMC Pediatr*. 2015;15:118.
64. Man KKC, Ip P, Hsia Y, Chan EW, Chui CSL, Lam MPS, et al. ADHD Drug Prescribing Trend Is Increasing Among Children and Adolescents in Hong Kong. *Journal of Attention Disorders*. 2017;21(14):1161-8.
65. Louik C, Kerr S, Kelley KE, Mitchell AA. Increasing use of ADHD medications in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(2):218-20.
66. Brault M-C, Lacourse É. Prevalence of Prescribed Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Medications and Diagnosis among Canadian Preschoolers and School-Age Children: 1994–2007. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2012;57(2):93-101.
67. Chartier M, Brownell M, MacWilliam L, Valdivia J, Nie Y, Ekuma O, et al. *The Mental Health of Manitoba's Children Winnipeg*. MB: Manitoba Centre for Health Policy. 2016.
68. Morkem R, Patten S, Queenan J, Barber D. Recent Trends in the Prescribing of ADHD Medications in Canadian Primary Care. *J Atten Disord*. 2020;24(2):301-8.
69. Haervig KB, Mortensen LH, Hansen AV, Strandberg-Larsen K. Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(5):526-33.
70. Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:242.
71. Leong C, Raymond C, Chateau D, Dahl M, Alessi-Severini S, Falk J, et al. Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry*. 2017;62(8):543-50.

72. Renoux C, Shin JY, Dell'Aniello S, Fergusson E, Suissa S. Prescribing trends of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in UK primary care, 1995-2015. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):858-68.
73. Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: a prospective study. *Pediatrics*. 2013;131(4):637-44.
74. Dideriksen D, Pottegård A, Hallas J, Aagaard L, Damkier P. First trimester in utero exposure to methylphenidate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;112(2):73-6.
75. Pottegård A, Hallas J, Andersen JT, Løkkegaard EC, Dideriksen D, Aagaard L, et al. First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014;75(1):e88-93.
76. Bro SP, Kjaersgaard MI, Parner ET, Sørensen MJ, Olsen J, Bech BH, et al. Adverse pregnancy outcomes after exposure to methylphenidate or atomoxetine during pregnancy. *Clin Epidemiol*. 2015;7:139-47.
77. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Wajnberg R, Borisch C, Beck E, et al. Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2016;77(9):1176-81.
78. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2014;9(4):e93870.
79. Lemelin M, Boukhris T, Zhao JP, Sheehy O, Bérard A. Prevalence and determinants of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) medication use during pregnancy: Results from the Quebec Pregnancy/Children Cohort. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(3):e00781.
80. Nikolas MA, Burt SA. Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*. 2010;119(1):1-17.
81. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2013;54(1):3-16.
82. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):159-80.

83. Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I, Hawi Z, et al. Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2012;169(2):186-94.
84. Lemelin M, Sheehy O, Zhao JP, Bérard A. Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children: Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;44:66-78.
85. Bourgeois FT, Kim JM, Mandl KD. Premarket safety and efficacy studies for ADHD medications in children. *PLoS One*. 2014;9(7):e102249.
86. Finer LB, Zolna MR. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med*. 2016;374(9):843-52.
87. Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester. *Teratology*. 1990;41(6):657-61.
88. Koren G, Bologna M, Long D, Feldman Y, Shear NH. Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989;160(5, Part 1):1190-4.
89. Kulaga S, Zargarzadeh AH, Bérard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *Bjog*. 2009;116(13):1788-95.
90. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):465-73.
91. Moore KL, Persaud T. *The developing human: Clinically oriented embryology* 4th edition. Philadelphia: WB Saunders. 1988;291:314.
92. Schardein J. *Chemically induced birth defects*: CRC Press; 2019.
93. Huybrechts KF, Broms G, Christensen LB, Einarsdottir K, Engeland A, Furu K, et al. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):167-75.
94. Cooper WO. Shedding Light on the Risks of Methylphenidate and Amphetamine in Pregnancy. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):127-8.

95. Anderson KN, Dutton AC, Broussard CS, Farr SL, Lind JN, Visser SN, et al. ADHD Medication Use During Pregnancy and Risk for Selected Birth Defects: National Birth Defects Prevention Study, 1998-2011. *J Atten Disord*. 2018;1087054718759753.
96. Bánhidly F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci*. 2005;2(3):100-6.
97. Canada Adlspd. Anomalies congénitales au Canada 2013 : Rapport de surveillance sur la santé périnatale. 2014.
98. American Psychiatric Association A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV): Washington, DC: American psychiatric association Washington; 1994.
99. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10th Revision1993.
100. Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British child and adolescent mental health survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *Journal of the American academy of child & adolescent psychiatry*. 2003;42(10):1203-11.
101. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of abnormal psychology*. 2012;121(4):991.
102. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *The Lancet*. 2015;386(9995):801-12.
103. Bussing R, Mason DM, Bell L, Porter P, Garvan C. Adolescent outcomes of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse community sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;49(6):595-605.
104. NifHaC E. Clinical guideline 72: attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008. 2009.
105. Wise J. Use clinical tests to diagnose asthma and to avoid overdiagnosis, says NICE. *British Medical Journal Publishing Group*; 2015.
106. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*. 1902.

107. Batstra L, Frances A. Holding the line against diagnostic inflation in psychiatry. *Psychother Psychosom.* 2012;81(1):5-10.
108. Vasiliadis HM, Diallo FB, Rochette L, Smith M, Langille D, Lin E, et al. Temporal Trends in the Prevalence and Incidence of Diagnosed ADHD in Children and Young Adults between 1999 and 2012 in Canada: A Data Linkage Study. *Can J Psychiatry.* 2017;62(12):818-26.
109. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2017;9(1):47-65.
110. Ebejer JL, Medland SE, van der Werf J, Gondro C, Henders AK, Lynskey M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in Australian adults: prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage. *PLoS One.* 2012;7(10):e47404.
111. Biederman J, Petty CR, O'Connor KB, Hyder LL, Faraone SV. Predictors of persistence in girls with attention deficit hyperactivity disorder: results from an 11-year controlled follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2012;125(2):147-56.
112. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry.* 2009;65(1):46-54.
113. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr.* 2007;166(2):117-23.
114. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry.* 2004;55(7):692-700.
115. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry.* 2015;56(3):345-65.
116. Meltzer H, Gatward R, Goodman R, Ford T. Mental health of children and adolescents in Great Britain. *International review of Psychiatry.* 2003;15(1-2):185-7.
117. Liste de Médicaments [Internet]. 2021 [cited 23 février 2021]. Available from: <https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/liste-med-2021-02-03-fr.pdf>.

118. Le Formulaire de demande d'inscription d'un médicament [Internet]. 2007 [cited 23 février 2021]. Available from: <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/rendez-vous-des-fabricants/demande-dinscription.pdf>.
119. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-22.
120. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
121. Alliance CADHDR. Canadian ADHD practice guidelines. CADDRA Toronto; 2011.
122. Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014;28(3):179-203.
123. Sarkis E. Addressing attention-deficit/hyperactivity disorder in the workplace. *Postgrad Med*. 2014;126(5):25-30.
124. Fredriksen M, Peleikis DE. Long-Term Pharmacotherapy of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Literature Review and Clinical Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(1):23-31.
125. Agarwal R, Goldenberg M, Perry R, IsHak WW. The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Innov Clin Neurosci*. 2012;9(5-6):10-21.
126. Chang Z, Quinn PD, Hur K, Gibbons RD, Sjölander A, Larsson H, et al. Association Between Medication Use for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk of Motor Vehicle Crashes. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(6):597-603.
127. Quinn PD, Chang Z, Hur K, Gibbons RD, Lahey BB, Rickert ME, et al. ADHD Medication and Substance-Related Problems. *Am J Psychiatry*. 2017;174(9):877-85.
128. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity

disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180355.

129. Storebø OJ, Krogh HB, Ramstad E, Moreira-Maia CR, Holmskov M, Skoog M, et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *Bmj*. 2015;351:h5203.

130. Sonuga-Barke EJ, Coghill D. The foundations of next generation attention-deficit/hyperactivity disorder neuropsychology: building on progress during the last 30 years. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2014;55(12):e1-5.

131. Network S. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. SIGN, Edinburgh. 2009.

132. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade. *European child & adolescent psychiatry*. 2004;13(1):i7-i30.

133. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder SCoQI, Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am Acad Pediatrics*; 2011.

134. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(8):476-95.

135. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs*. 2011;25(2):157-69.

136. Montejano L, Sasané R, Hodgkins P, Russo L, Huse D. Adult ADHD: prevalence of diagnosis in a US population with employer health insurance. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(sup2):5-11.

137. Tremblay É, & Daigle, J.-M. Prévalence de l'usage des médicaments spécifiques au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les canadiens de 25 ans et moins. National Institute of Excellence in Health and Social Services (INESSS). 2017;21.

138. Teo SK, Stirling DI, Thomas SD, Hoberman AM, Christian MS, Khetani VD. The perinatal and postnatal toxicity of D-methylphenidate and D,L-methylphenidate in rats. *Reprod Toxicol.* 2002;16(4):353-66.
139. Teo SK, Stirling DI, Hoberman AM, Christian MS, Thomas SD, Khetani VD. D-methylphenidate and D,L-methylphenidate are not developmental toxicants in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2003;68(2):162-71.
140. Beckman DA, Schneider M, Youreneff M, Tse FL. Developmental toxicity assessment of d,l-methylphenidate and d-methylphenidate in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2008;83(5):489-501.
141. Humphreys C, Garcia-Bournissen F, Ito S, Koren G. Exposure to attention deficit hyperactivity disorder medications during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2007;53(7):1153-5.
142. Shah NS, Yates JD. Placental transfer and tissue distribution of dextro-amphetamine in the mouse. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1978;233(2):200-8.
143. Burchfield DJ, Lucas VW, Abrams RM, Miller RL, DeVane CL. Disposition and pharmacodynamics of methamphetamine in pregnant sheep. *Jama.* 1991;265(15):1968-73.
144. McFadyen-Leussis MP, Lewis SP, Bond TLY, Carrey N, Brown RE. Prenatal exposure to methylphenidate hydrochloride decreases anxiety and increases exploration in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2004;77(3):491-500.
145. Lloyd SA, Oltean C, Pass H, Phillips B, Staton K, Robertson CL, et al. Prenatal exposure to psychostimulants increases impulsivity, compulsivity, and motivation for rewards in adult mice. *Physiol Behav.* 2013;119:43-51.
146. Lepelletier FX, Tauber C, Nicolas C, Solinas M, Castelnau P, Belzung C, et al. Prenatal exposure to methylphenidate affects the dopamine system and the reactivity to natural reward in adulthood in rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;18(4).
147. Bernardi S, Faraone SV, Cortese S, Kerridge BT, Pallanti S, Wang S, et al. The lifetime impact of attention-deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Psychological medicine.* 2012;42(4):875.
148. Chou WJ, Chen SJ, Chen YS, Liang HY, Lin CC, Tang CS, et al. Remission in children and adolescents diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder via an effective and tolerable

titration scheme for osmotic release oral system methylphenidate. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2012;22(3):215-25.

149. Su Y, Li H, Chen Y, Fang F, Xu T, Lu H, et al. Remission Rate and Functional Outcomes During a 6-Month Treatment With Osmotic-Release Oral-System Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(5):525-34.

150. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2012;200(2):97-106.

151. Liu Q, Zhang H, Fang Q, Qin L. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2017;39(9):854-65.

152. Crouch NA, Rapp F. Differential effect of temperature on the replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Virology*. 1972;50(3):939-41.

153. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(6):754-63.

154. Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P t*. 2009;34(12):678-94.

155. Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, Hodgkins P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(8):1673-85.

156. Maia CR, Cortese S, Caye A, Deakin TK, Polanczyk GV, Polanczyk CA, et al. Long-Term Efficacy of Methylphenidate Immediate-Release for the Treatment of Childhood ADHD. *J Atten Disord*. 2017;21(1):3-13.

157. Joseph A, Ayyagari R, Xie M, Cai S, Xie J, Huss M, et al. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(8):875-97.

158. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006;8(4):4.
159. Groenman AP, Schwaren LJ, Dietrich A, Hoekstra PJ. An update on the safety of psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):455-64.
160. Riera M, Castells X, Tobias A, Cunill R, Blanco L, Capellà D. Discontinuation of pharmacological treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of 63 studies enrolling 11,788 patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(17):2657-71.
161. Wolraich ML, Doffing MA. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs*. 2004;18(4):243-50.
162. Clemow DB, Bushe CJ. Atomoxetine in patients with ADHD: A clinical and pharmacological review of the onset, trajectory, duration of response and implications for patients. *J Psychopharmacol*. 2015;29(12):1221-30.
163. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):456-63.
164. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(9):829-35.
165. Koren G, Barer Y, Ornoy A. Fetal safety of methylphenidate—A scoping review and meta analysis. *Reproductive Toxicology*. 2020;93:230-4.
166. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K, et al. Efficacy of a Mixed Amphetamine Salts Compound in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):775-82.
167. Swanson JM, Wigal S, Greenhill LL, Browne R, Waslik B, Lerner M, et al. Analog classroom assessment of Adderall® in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1998;37(5):519-26.

168. Pelham WE, Aronoff HR, Midlam JK, Shapiro CJ, Gnagy EM, Chronis AM, et al. A comparison of Ritalin and Adderall: efficacy and time-course in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1999;103(4):e43-e.
169. Faraone SV, Short EJ, Biederman J, Findling RL, Roe C, Manos MJ. Efficacy of Adderall and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a drug-placebo and drug-drug response curve analysis of a naturalistic study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(2):121-9.
170. Besag FM. ADHD treatment and pregnancy. *Drug Saf*. 2014;37(6):397-408.
171. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(10):1221-86.
172. Elliott L, Loomis D, Lottritz L, Slotnick RN, Oki E, Todd R. Case-control study of a gastroschisis cluster in Nevada. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(11):1000-6.
173. Nora J, Vargo T, Nora A, Love K, Mcnamara D. Dexamphetamine: a possible environmental trigger in cardiovascular malformations. *Lancet (London, England)*. 1970;1(7659):1290-1.
174. Oei JL, Kingsbury A, Dhawan A, Burns L, Feller JM, Clews S, et al. Amphetamines, the pregnant woman and her children: a review. *Journal of Perinatology*. 2012;32(10):737-47.
175. Eriksson M, Jonsson B, Zetterström R. Children of mothers abusing amphetamine: head circumference during infancy and psychosocial development until 14 years of age. *Acta Paediatr*. 2000;89(12):1474-8.
176. Jiang HY, Zhang X, Jiang CM, Fu HB. Maternal and neonatal outcomes after exposure to ADHD medication during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(3):288-95.
177. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(9):1364-73.
178. Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH, Kohan R. Transfer of dexamphetamine into breast milk during treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):371-5.

179. Cohen JM, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, Park Y, Desai RJ, Gray KJ, et al. Placental Complications Associated With Psychostimulant Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;130(6):1192-201.
180. Faraone SV. Lisdexamfetamine dimesylate: the first long-acting prodrug stimulant treatment for attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(9):1565-74.
181. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(2):185-98.
182. Spencer TJ, Brown A, Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Lomedico A, et al. Effect of psychostimulants on brain structure and function in ADHD: a qualitative literature review of magnetic resonance imaging-based neuroimaging studies. *The Journal of clinical psychiatry.* 2013;74(9):902-17.
183. Health NCCfM. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. 2009.
184. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology.* 2005;65(12):1941-9.
185. Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, Ramsey JL, Carlson C, Bartky EJ, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2007;17(4):407-20.
186. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, et al. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(11):905-15.
187. Strange BC. Once-daily treatment of ADHD with guanfacine: patient implications. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2008;4(3):499.

188. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):153-73.
189. Buoli M, Serati M, Cahn W. Alternative pharmacological strategies for adult ADHD treatment: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(2):131-44.
190. Wilens TE, Robertson B, Sikirica V, Harper L, Young JL, Bloomfield R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Guanfacine Extended Release in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(11):916-25.e2.
191. Findling RL, McBurnett K, White C, Youcha S. Guanfacine extended release adjunctive to a psychostimulant in the treatment of comorbid oppositional symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2014;24(5):245-52.
192. Butterfield ME, Saal J, Young B, Young JL. Supplementary guanfacine hydrochloride as a treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A double blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res*. 2016;236:136-41.
193. Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1377-84.
194. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 1999;354(9196):2132-3.
195. Krause KH, Dresel S, Krause J, Kung HF, Tatsch K, Lochmüller H. Elevated striatal dopamine transporter in a drug naive patient with Tourette syndrome and attention deficit/ hyperactivity disorder: positive effect of methylphenidate. *J Neurol*. 2002;249(8):1116-8.
196. Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, Livni E, et al. Further evidence of dopamine transporter dysregulation in ADHD: a controlled PET imaging study using altropane. *Biol Psychiatry*. 2007;62(9):1059-61.
197. Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *Jama*. 2009;302(10):1084-91.

198. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008;28(3):S46-S53.
199. Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*. 2006;50(6):755-60.
200. Arnsten AF. The use of alpha-2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(10):1595-605.
201. Gajria K, Lu M, Sikirica V, Greven P, Zhong Y, Qin P, et al. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:1543-69.
202. Charach A, Fernandez R. Enhancing ADHD medication adherence: challenges and opportunities. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(7):371.
203. Wong IC, Asherson P, Bilbow A, Clifford S, Coghill D, DeSoysa R, et al. Cessation of attention deficit hyperactivity disorder drugs in the young (CADDY)--a pharmacoepidemiological and qualitative study. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(50):iii-iv, ix-xi, 1-120.
204. Adler LD, Nierenberg AA. Review of Medication Adherence in Children and Adults with ADHD. *Postgraduate Medicine*. 2010;122(1):184-91.
205. Ferrin M, Taylor E. Child and caregiver issues in the treatment of attention deficit-hyperactivity disorder: education, adherence and treatment choice. *Future Neurology*. 2011;6(3):399-413.
206. Zetterqvist J, Asherson P, Halldner L, Långström N, Larsson H. Stimulant and non-stimulant attention deficit/hyperactivity disorder drug use: total population study of trends and discontinuation patterns 2006-2009. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(1):70-7.
207. Safren SA, Duran P, Yovel I, Perlman CA, Sprich S. Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2007;10(3):257-60.

208. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, Evans SW, Gotlieb EM, Knight JR, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*. 2005;115(6):1734-46.
209. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(6):716-22.
210. Castle L, Aubert RE, Verbrugge RR, Khalid M, Epstein RS. Trends in medication treatment for ADHD. *J Atten Disord*. 2007;10(4):335-42.
211. Karlstad Ø, Zoëga H, Furu K, Bahmanyar S, Martikainen JE, Kieler H, et al. Use of drugs for ADHD among adults-a multinational study among 15.8 million adults in the Nordic countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(12):1507-14.
212. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(1):51. e1-. e8.
213. Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, Lind J, Cragan JD, Briggs G, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(9):1013-8.
214. Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013;23(7):432-9.
215. Pottegård A, Bjerregaard BK, Glintborg D, Hallas J, Moreno SI. The use of medication against attention deficit hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a national perspective. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(10):1443-50.
216. Branum AM, Ahrens KA. Trends in Timing of Pregnancy Awareness Among US Women. *Matern Child Health J*. 2017;21(4):715-26.

217. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716-23.
218. Owens EB, Zalecki C, Gillette P, Hinshaw SP. Girls with childhood ADHD as adults: Cross-domain outcomes by diagnostic persistence. *J Consult Clin Psychol*. 2017;85(7):723-36.
219. Anderson KN, Ailes EC, Danielson M, Lind JN, Farr SL, Broussard CS, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication Prescription Claims Among Privately Insured Women Aged 15-44 Years - United States, 2003-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(2):66-70.
220. Andrade C. Adverse Gestational Outcomes Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication Exposure During Pregnancy. *The Journal of clinical psychiatry*. 2018;79(1).
221. Poulton AS, Armstrong B, Nanan RK. Perinatal Outcomes of Women Diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Australian Population-Based Cohort Study. *CNS Drugs*. 2018;32(4):377-86.
222. Nörby U, Winbladh B, Källén K. Perinatal Outcomes After Treatment With ADHD Medication During Pregnancy. *Pediatrics*. 2017;140(6).
223. Ladhani NNN, Shah PS, Murphy KE, Births KSGoDoPL. Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(3):219. e1-. e7.
224. Wajnberg R, Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome after in-utero exposure to methylphenidate: A prospective comparative cohort study. *Reproductive Toxicology*. 2011;31(2):267.
225. McCullar FW, Heggeness L. Limb malformations following maternal use of haloperidol. *Jama*. 1975;231(1):62-4.
226. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J*. 1971;1(5748):523-7.
227. Smid MC, Metz TD, Gordon AJ. Stimulant Use in Pregnancy: An Under-recognized Epidemic Among Pregnant Women. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(1):168-84.

228. Compton WM, Han B, Blanco C, Johnson K, Jones CM. Prevalence and Correlates of Prescription Stimulant Use, Misuse, Use Disorders, and Motivations for Misuse Among Adults in the United States. *Am J Psychiatry*. 2018;175(8):741-55.
229. Bagot KS, Kaminer Y. Efficacy of stimulants for cognitive enhancement in non-attention deficit hyperactivity disorder youth: a systematic review. *Addiction*. 2014;109(4):547-57.
230. Gibbs EL, Kass AE, Eichen DM, Fitzsimmons-Craft EE, Trockel M, Wilfley DE. Attention-deficit/hyperactivity disorder-specific stimulant misuse, mood, anxiety, and stress in college-age women at high risk for or with eating disorders. *J Am Coll Health*. 2016;64(4):300-8.
231. Jeffers AJ, Benotsch EG. Non-medical use of prescription stimulants for weight loss, disordered eating, and body image. *Eat Behav*. 2014;15(3):414-8.
232. Jeffers A, Benotsch EG, Koester S. Misuse of prescription stimulants for weight loss, psychosocial variables, and eating disordered behaviors. *Appetite*. 2013;65:8-13.
233. Faraone SV, Rostain AL, Montano CB, Mason O, Antshel KM, Newcorn JH. Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(1):100-12.
234. Martins SS, Fenton MC, Keyes KM, Blanco C, Zhu H, Storr CL. Mood and anxiety disorders and their association with non-medical prescription opioid use and prescription opioid-use disorder: longitudinal evidence from the National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*. 2012;42(6):1261-72.
235. Debooy VD, Seshia MM, Tenenbein M, Casiro OG. Intravenous Pentazocine and Methylphenidate Abuse During Pregna: Maternal Lifestyle and Infant Outcome. *American Journal of Diseases of Children*. 1993;147(10):1062-5.
236. Plessinger MA. Prenatal exposure to amphetamines. Risks and adverse outcomes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(1):119-38.
237. Sherman J, Sherman M, editors. Increased risk of gland genetic anomalies in infants exposed prenatally to methamphetamine. *Pediatric Research*; 2003: INT PEDIATRIC RESEARCH FOUNDATION, INC 351 WEST CAMDEN ST, BALTIMORE, MD

238. Galéra C, Côté SM, Bouvard MP, Pingault JB, Melchior M, Michel G, et al. Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(12):1267-75.
239. McNulty H, Rollins M, Cassidy T, Caffrey A, Marshall B, Dornan J, et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Med*. 2019;17(1):196.
240. Lahti J, Räikkönen K, Kajantie E, Heinonen K, Pesonen AK, Järvenpää AL, et al. Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2006;47(11):1167-74.
241. Schlotz W, Jones A, Godfrey KM, Phillips DI. Effortful control mediates associations of fetal growth with hyperactivity and behavioural problems in 7- to 9-year-old children. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2008;49(11):1228-36.
242. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1):285s-8s.
243. Schlotz W, Jones A, Phillips DIW, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51(5):594-602.
244. Virk J, Liew Z, Olsen J, Nohr EA, Catov JM, Ritz B. Pre-conceptual and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake, behavioral problems, and hyperkinetic disorders: A study based on the Danish National Birth Cohort (DNBC). *Nutr Neurosci*. 2018;21(5):352-60.
245. Gustafsson P, Källén K. Perinatal, maternal, and fetal characteristics of children diagnosed with attention-deficit-hyperactivity disorder: results from a population-based study utilizing the Swedish Medical Birth Register. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(3):263-8.
246. McGrath JJ, Petersen L, Agerbo E, Mors O, Mortensen PB, Pedersen CB. A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):301-9.

247. Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D, Lehti V, Leivonen S, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(6):487-94.e1.
248. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-32.
249. Cowell WJ, Bellinger DC, Wright RO, Wright RJ. Antenatal active maternal asthma and other atopic disorders is associated with ADHD behaviors among school-aged children. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2019;80:871-8.
250. Boulanger-Bertolus J, Pancaro C, Mashour GA. Increasing Role of Maternal Immune Activation in Neurodevelopmental Disorders. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:230.
251. Solek CM, Farooqi N, Verly M, Lim TK, Ruthazer ES. Maternal immune activation in neurodevelopmental disorders. *Developmental Dynamics*. 2018;247(4):588-619.
252. Bilbo SD, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2009;3:14.
253. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(11):643.
254. Liu X, Dalsgaard S, Munk-Olsen T, Li J, Wright RJ, Momen NC. Parental asthma occurrence, exacerbations and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Behav Immun*. 2019;82:302-8.
255. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Translational Psychiatry*. 2021;11(1):71.
256. Pagnin D, Zamboni Grecco ML, Furtado EF. Prenatal alcohol use as a risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(6):681-7.
257. Gronimus R, Ridout D, Sandberg S, Santosh P. Maternal alcohol consumption. *London J Prim Care (Abingdon)*. 2009;2(1):28-35.

258. Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, Shen SA. Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *J Stud Alcohol*. 2000;61(5):661-8.
259. Han JY, Kwon HJ, Ha M, Paik KC, Lim MH, Gyu Lee S, et al. The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Res*. 2015;225(1-2):164-8.
260. Van Batenburg-Eddes T, Brion MJ, Henrichs J, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2013;54(5):591-600.
261. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry*. 2002;180:502-8.
262. Wolford E, Lahti M, Tuovinen S, Lahti J, Lipsanen J, Savolainen K, et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy are associated with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in their 3- to 6-year-old children. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190248.
263. Amiri S, Malek A, Sadegfard M, Abdi S. Pregnancy-related maternal risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder: a case-control study. *ISRN Pediatr*. 2012;2012:458064.
264. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B161-7.
265. Kinney HC, Brody BA, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1988;47(3):217-34.
266. Jokhi RP, Whitby EH. Magnetic resonance imaging of the fetus. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(1):18-28.
267. Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, Yoon M, Loudon H, Stone J, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive

development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(4):337-43.

268. Halmøy A, Klungsøyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2012;71(5):474-81.

269. Zhao L, Li X, Liu G, Han B, Wang J, Jiang X. The association of maternal diabetes with attention deficit and hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2019;15:675-84.

270. Olson-Chen C, Seligman NS. Hypertensive emergencies in pregnancy. *Critical care clinics.* 2016;32(1):29-41.

271. Böhm S, Curran EA, Kenny LC, O'Keeffe GW, Murray D, Khashan AS. The Effect of Hypertensive Disorders of Pregnancy on the Risk of ADHD in the Offspring. *J Atten Disord.* 2019;23(7):692-701.

272. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2014;133(1):e14-e22.

273. Mann JR, McDermott S. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? *Journal of attention disorders.* 2011;15(8):667-73.

274. Getahun D, Rhoads GG, Demissie K, Lu S-E, Quinn VP, Fassett MJ, et al. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2013;131(1):e53-e61.

275. Strang-Karlsson S, Räikkönen K, Pesonen A-K, Kajantie E, Paavonen EJ, Lahti J, et al. Very low birth weight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in young adulthood: the Helsinki study of very-low-birth-weight adults. *American Journal of Psychiatry.* 2008;165(10):1345-53.

276. Adler NE, Boyce T, Chesney MA, Cohen S, Folkman S, Kahn RL, et al. Socioeconomic status and health. The challenge of the gradient. *Am Psychol.* 1994;49(1):15-24.

277. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016;47(3):440-58.

278. Schmitt J, Romanos M. Prenatal and perinatal risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(11):1074-5.
279. Russell AE, Ford T, Russell G. Socioeconomic Associations with ADHD: Findings from a Mediation Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128248.
280. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1028-40.
281. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(1):24-41.
282. Knopik VS. Maternal smoking during pregnancy and child outcomes: real or spurious effect? *Dev Neuropsychol*. 2009;34(1):1-36.
283. Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther*. 2009;122(2):125-39.
284. Thompson BL, Levitt P, Stanwood GD. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(4):303-12.
285. Mill J, Petronis A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2008;49(10):1020-30.
286. He Y, Chen J, Zhu LH, Hua LL, Ke FF. Maternal Smoking During Pregnancy and ADHD: Results From a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Atten Disord*. 2020;24(12):1637-47.
287. Huang L, Wang Y, Zhang L, Zheng Z, Zhu T, Qu Y, et al. Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1).
288. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society*. 2000;18(1):1-16.

289. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet.* 2006;15(14):2276-84.
290. Schachar R. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Recent Updates and Future Prospects. *Current Developmental Disorders Reports.* 2014;1(1):41-9.
291. Ma N, Roberts R, Winefield H, Furber G. The prevalence of psychopathology in siblings of children with mental health problems: a 20-year systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2015;46(1):130-49.
292. Harold GT, Leve LD, Barrett D, Elam K, Neiderhiser JM, Natsuaki MN, et al. Biological and rearing mother influences on child ADHD symptoms: revisiting the developmental interface between nature and nurture. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2013;54(10):1038-46.
293. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics.* 2009;124(2):717-28.
294. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res.* 2004;56(1):132-8.
295. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J Dev Behav Pediatr.* 2005;26(6):427-40.
296. Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 1997;38(8):931-41.
297. Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2002;23(1):16-22.
298. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child.* 2006;91(8):655-60.
299. Momany AM, Kamradt JM, Nikolas MA. A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Abnorm Child Psychol.* 2018;46(7):1409-26.

300. Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics*. 2011;127(5):858-65.
301. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born PretermA Meta-analysis. *Jama*. 2002;288(6):728-37.
302. Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1997;38(8):931-41.
303. Breslau N, Chilcoat HD, Johnson EO, Andreski P, Lucia VC. Neurologic soft signs and low birthweight: their association and neuropsychiatric implications. *Biological Psychiatry*. 2000;47(1):71-9.
304. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1).
305. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(8):978-87.
306. Nøvik TS, Hervas A, Ralston SJ, Dalsgaard S, Rodrigues Pereira R, Lorenzo MJ. Influence of gender on attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe--ADORE. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15 Suppl 1:115-24.
307. Wolraich ML, Hannah JN, Pinnock TY, Baumgaertel A, Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(3):319-24.
308. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(8):1036-45.
309. Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J Atten Disord*. 2002;5(3):143-54.
310. Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(2):159-68.

311. Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard VA, Marino T, Cole H, et al. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1083-9.
312. Zhao JP, Sheehy O, Bérard A. Regional Variations in the Prevalence of Major Congenital Malformations in Quebec: The Importance of Fetal Growth Environment. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2015;22(3):e198-210.
313. Chaabane S, Bérard A. Epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens. *Curr Drug Saf*. 2013;8(2):128-40.
314. Holmes LB. Current concepts in genetics. Congenital malformations. *N Engl J Med*. 1976;295(4):204-7.
315. Spinder N, Prins JR, Bergman JEH, Smidt N, Kromhout H, Boezen HM, et al. Congenital anomalies in the offspring of occupationally exposed mothers: a systematic review and meta-analysis of studies using expert assessment for occupational exposures. *Hum Reprod*. 2019;34(5):903-19.
316. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The developing human : clinically oriented embryology*. 2013.
317. Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes: global report on birth defects, the hidden toll of dying and disabled children. *March of Dimes: global report on birth defects, the hidden toll of dying and disabled children*. 2005.
318. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(12):1008-16.
319. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr*. 1987;110(4):531-7.
320. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *Bmj*. 2017;357:j2249.
321. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth defects research*. 2019;111(18):1420-35.

322. (CDC) CfDCaP. Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida - United States, 1995-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;57(53):1409-13.
323. Bower C, Rudy E, Callaghan A, Quick J, Nassar N. Age at diagnosis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(4):251-5.
324. Kirby RS, Marshall J, Tanner JP, Salemi JL, Feldkamp ML, Marengo L, et al. Prevalence and correlates of gastroschisis in 15 states, 1995 to 2005. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):275-81.
325. Jones AM, Isenburg J, Salemi JL, Arnold KE, Mai CT, Aggarwal D, et al. Increasing Prevalence of Gastroschisis--14 States, 1995-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(2):23-6.
326. Langlois PH, Marengo LK, Canfield MA. Time trends in the prevalence of birth defects in Texas 1999-2007: real or artifactual? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(10):902-17.
327. Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(1):1-5.
328. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:349-64.
329. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep.* 2015;64(9):1-30.
330. Irvine B, Luo W, León JA. Congenital anomalies in Canada 2013: a perinatal health surveillance report by the Public Health Agency of Canada's Canadian Perinatal Surveillance System. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2015;35(1):21-2.
331. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci.* 2011;122(1):1-6.
332. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(2):52-9.
333. Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(6):534-52.

334. Xu A, Cao X, Lu Y, Li H, Zhu Q, Chen X, et al. A Meta-Analysis of the Relationship Between Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects. *Int Heart J*. 2016;57(6):725-8.
335. Harris BS, Bishop KC, Kemeny HR, Walker JS, Rhee E, Kuller JA. Risk Factors for Birth Defects. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(2):123-35.
336. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, DD MC, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol*. 2000;96(5 Pt 1):701-6.
337. Duncan FE, Hornick JE, Lampson MA, Schultz RM, Shea LD, Woodruff TK. Chromosome cohesion decreases in human eggs with advanced maternal age. *Aging Cell*. 2012;11(6):1121-4.
338. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(12):1010-8.
339. Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma. *Allergy Proc*. 1988;9(5):539-43.
340. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)*. 1995;21(3):227-32.
341. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax*. 1996;51(4):411-4.
342. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1379-84, 84.e1.
343. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(2):137-43.
344. Firoozi F, Lemièrè C, Beauchesne MF, Perreault S, Forget A, Blais L. Impact of maternal asthma on perinatal outcomes: a two-stage sampling cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(3):205-14.

345. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemière C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax*. 2015;70(7):647-52.
346. Morgan S, Koren G, Bozzo P. Is caffeine consumption safe during pregnancy? *Can Fam Physician*. 2013;59(4):361-2.
347. Fujii T, Sasaki H, Nishimura H. Teratogenicity of caffeine in mice related to its mode of administration. *Jpn J Pharmacol*. 1969;19(1):134-8.
348. Chen L, Bell EM, Browne ML, Druschel CM, Romitti PA, Schmidt RJ, et al. Maternal caffeine consumption and risk of congenital limb deficiencies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(12):1033-43.
349. Kancherla V, Oakley GP, Jr., Brent RL. Urgent global opportunities to prevent birth defects. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(3):153-60.
350. Feldman HS, Jones KL, Lindsay S, Slymen D, Klonoff-Cohen H, Kao K, et al. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(4):670-6.
351. O'Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Geelhoed E, Elliott EJ, et al. Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. *Pediatrics*. 2010;126(4):e843-50.
352. Keegan J, Parva M, Finnegan M, Gerson A, Belden M. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis*. 2010;29(2):175-91.
353. Yazdy MM, Desai RJ, Brogly SB. Prescription Opioids in Pregnancy and Birth Outcomes: A Review of the Literature. *J Pediatr Genet*. 2015;4(2):56-70.
354. Madgula RM, Groshkova T, Mayet S. Illicit drug use in pregnancy: effects and management. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2011;6(2):179-92.
355. Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, Gilboa SM, Khan S, Frey MT, et al. Maternal Use of Opioids During Pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(6).
356. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Avorn J. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1168-9.

357. Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):589-604.
358. 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.
359. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2675-83.
360. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2684-92.
361. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *Bmj*. 2009;339:b3569.
362. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(3):159-70.
363. Dulek H, Vural F, Aka N, Zengin S. The prevalence of thyroid dysfunction and its relationship with perinatal outcomes in pregnant women in the third trimester. *North Clin Istanb*. 2019;6(3):267-72.
364. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):267-88.
365. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4373-81.
366. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *Bmj*. 2006;333(7560):177.

367. Eidem I, Stene LC, Henriksen T, Hanssen KF, Vangen S, Vollset SE, et al. Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population-based study in Norway, 1999-2004. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(11):1403-11.
368. Øyen N, Diaz LJ, Leirgul E, Boyd HA, Priest J, Mathiesen ER, et al. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(23):2243-53.
369. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(5):261-75.
370. Hadfield RM, Lain SJ, Raynes-Greenow CH, Morris JM, Roberts CL. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. *Hum Reprod*. 2009;24(9):2348-52.
371. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod*. 2009;24(9):2341-7.
372. Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(1):34-7.
373. Mavrogenis S, Urban R, Czeizel AE, Acs N. Possible association of maternal factors with the higher risk of isolated true undescended testis: A population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014;54(3):178-83.
374. Correa-Villaseñor A, McCarter R, Downing J, Ferencz C. White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *Am J Epidemiol*. 1991;134(4):393-402.
375. Fixler DE, Pastor P, Sigman E, Eifler CW. Ethnicity and socioeconomic status: impact on the diagnosis of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(7):1722-6.
376. Egbe AC. Birth defects in the newborn population: race and ethnicity. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(3):183-8.
377. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):305-15.
378. Corsello G, Piro E. The world of twins: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23 Suppl 3:59-62.

379. Weber MA, Sebire NJ. Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(6):313-8.
380. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1306-11.
381. van Gelder MM, Van Bennekom CM, Louik C, Werler MM, Roeleveld N, Mitchell AA. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *Bjog.* 2015;122(7):1002-9.
382. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Mitchell AA, Browne ML, et al. Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(1):34-40.
383. Gunatilake RP, Perlow JH. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):106-19.
384. Cai GJ, Sun XX, Zhang L, Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):91-117.
385. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(8):1175-82.
386. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10:56.
387. Yu D, Feng Y, Yang L, Da M, Fan C, Wang S, et al. Maternal socioeconomic status and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of 33 studies. *PLoS One.* 2014;9(10):e111056.
388. Heffner LJ, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST. Clinical and environmental predictors of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1993;81(5 (Pt 1)):750-7.
389. Van den Eeden SK, Karagas MR, Daling JR, Vaughan TL. A case-control study of maternal smoking and congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1990;4(2):147-55.
390. Man LX, Chang B. Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with a congenital digital anomaly. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(1):301-8.

391. Lee LJ, Lupo PJ. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(2):398-407.
392. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):589-604.
393. Sullivan PM, Dervan LA, Reiger S, Buddhhe S, Schwartz SM. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *J Pediatr*. 2015;166(4):978-84.e2.
394. Chahnazarian A. Determinants of the sex ratio at birth: review of recent literature. *Soc Biol*. 1988;35(3-4):214-35.
395. James WH. The hypothesized hormonal control of offspring sex ratio: evidence from families ascertained by schizophrenia and epilepsy. *J Theor Biol*. 2000;206(3):445-7.
396. Sokal R, Tata LJ, Fleming KM. Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: a national population-based study and international comparison meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(2):79-91.
397. Leppert B, Havdahl A, Riglin L, Jones HJ, Zheng J, Davey Smith G, et al. Association of Maternal Neurodevelopmental Risk Alleles With Early-Life Exposures. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(8):834-42.
398. Palladino VS, McNeill R, Reif A, Kittel-Schneider S. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric genetics*. 2019;29(3):63-78.
399. Tole F, Kopf J, Schröter K, Palladino VS, Jacob CP, Reif A, et al. The role of pre-, peri-, and postnatal risk factors in bipolar disorder and adult ADHD. *Journal of Neural Transmission*. 2019;126(9):1117-26.
400. del Campo N, Fryer TD, Hong YT, Smith R, Brichard L, Acosta-Cabronero J, et al. A positron emission tomography study of nigro-striatal dopaminergic mechanisms underlying attention: implications for ADHD and its treatment. *Brain*. 2013;136(Pt 11):3252-70.
401. Sudan M, Kheifets LI, Arah OA, Divan HA, Olsen J. Complexities of sibling analysis when exposures and outcomes change with time and birth order. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2014;24(5):482-8.

402. Zhao JP, Sheehy O, Gorgui J, Bérard A. Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth defects research*. 2017;109(6):423-31.
403. Levy A, Matok I, Gorodischer R, Sherf M, Wiznitzer A, Uziel E, et al. Bias Toward the Null Hypothesis in Pregnancy Drug Studies That Do Not Include Data on Medical Terminations of Pregnancy: The Folic Acid Antagonists. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;52(1):78-83.
404. Hertz-Picciotto I, Pastore LM, Beaumont JJ. Timing and patterns of exposures during pregnancy and their implications for study methods. *Am J Epidemiol*. 1996;143(6):597-607.
405. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 3(Suppl 3):451-5.
406. Zhu Y, Hampp C, Wang X, Albogami Y, Wei YJ, Brumback BA, et al. Validation of algorithms to estimate gestational age at birth in the Medicaid Analytic eXtract-Quantifying the misclassification of maternal drug exposure during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(11):1414-22.
407. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727-38.
408. Blais L, Bérard A, Kettani FZ, Forget A. Validity of congenital malformation diagnostic codes recorded in Québec's administrative databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(8):881-9.
409. Groen H, Bouman K, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, Haeusler M, et al. Stillbirth and neonatal mortality in pregnancies complicated by major congenital anomalies: findings from a large European cohort. *Prenatal diagnosis*. 2017;37(11):1100-11.
410. Svensson E, Ehrenstein V, Nørgaard M, Bakketeig LS, Rothman KJ, Sørensen HT, et al. Brief Report: Estimating the Proportion of All Observed Birth Defects Occurring in Pregnancies Terminated by a Second-trimester Abortion. *Epidemiology*. 2014:866-71.
411. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2009;16(2):e360-9.

412. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48(8):999-1009.
413. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol*. 1995;142(4):428-36.
414. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):345-53.
415. Kulaga S, Bérard A. Congenital malformations: agreement between diagnostic codes in an administrative database and mothers' reports. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010;32(6):549-54.
416. Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007;80(1):18-27.
417. Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Cmaj*. 2010;182(10):1031-7.
418. Ofori B, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(4):496-509.
419. Ramos E, St-André M, Rey E, Oraichi D, Bérard A. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry*. 2008;192(5):344-50.
420. Boukhris T, Sheehy O, Motttron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):117-24.
421. Kolar D, Keller A, Golfinopoulos M, Cumyn L, Syer C, Hechtman L. Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008;4(2):389-403.
422. Austin PC, Anderson GM, Cigsar C, Gruneir A. Comparing the cohort design and the nested case-control design in the presence of both time-invariant and time-dependent treatment and competing risks: bias and precision. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(7):714-24.

423. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-202.
424. Goldsmith J. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Oxford University Press; 2011.
425. McDougall MR, Hay DA, Bennett KS. Having a co-twin with attention-deficit hyperactivity disorder. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9(1):148-54.
426. Montagna A, Karolis V, Batalle D, Counsell S, Rutherford M, Arulkumaran S, et al. ADHD symptoms and their neurodevelopmental correlates in children born very preterm. *PloS one*. 2020;15(3):e0224343-e.
427. Zhao JP, Sheehy O, Gorgui J, Berard A. Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth defects research*. 2017;109(6):423-31.
428. Donovan SJ, Susser E. Commentary: Advent of sibling designs. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):345-9.
429. Gilman SE, Gardener H, Buka SL. Maternal smoking during pregnancy and children's cognitive and physical development: a causal risk factor? *Am J Epidemiol*. 2008;168(5):522-31.
430. Li SJ, Ford N, Meister K, Bodurtha J. Increased risk of birth defects among children from multiple births. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(10):879-85.
431. Tang Y, Ma CX, Cui W, Chang V, Ariet M, Morse SB, et al. The risk of birth defects in multiple births: a population-based study. *Matern Child Health J*. 2006;10(1):75-81.
432. Koren G, Pastuszak A, Ito S. *Drugs in Pregnancy*. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(16):1128-37.
433. Lechat MF, Dolk H. Registries of congenital anomalies: EUROCAT. *Environ Health Perspect*. 1993;101 Suppl 2(Suppl 2):153-7.
434. Schechtman KB, Gray DL, Baty JD, Rothman SM. Decision-making for termination of pregnancies with fetal anomalies: analysis of 53,000 pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):216-22.

435. Sibley MH, Swanson JM, Arnold LE, Hechtman LT, Owens EB, Stehli A, et al. Defining ADHD symptom persistence in adulthood: optimizing sensitivity and specificity. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2017;58(6):655-62.
436. Abbas S, Ihle P, Adler JB, Engel S, Gunster C, Linder R, et al. Psychopharmacological Prescriptions in Children and Adolescents in Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(22-23):396-403.
437. Gorman DA, Gardner DM, Murphy AL, Feldman M, Belanger SA, Steele MM, et al. Canadian guidelines on pharmacotherapy for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, or conduct disorder. *Can J Psychiatry*. 2015;60(2):62-76.
438. Stevens JR, Wilens TE, Stern TA. Using stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical approaches and challenges. *The primary care companion for CNS disorders*. 2013;15(2).
439. Boonmann C, van Vugt ES, Jansen LMC, Colins OF, Doreleijers TAH, Stams G-JJM, et al. Mental disorders in juveniles who sexually offended: A meta-analysis. *Aggression and Violent Behavior*. 2015;24:241-9.
440. Santosh P. Stimulant medication to treat attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ*. 2017;358:j2945.
441. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics*. 2005;115(6):e749-57.
442. Adesman AR. The Diagnosis and Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Pediatric Patients. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. 2001;3(2):66-77.
443. Stuhec M, Locatelli I, Svab V. Trends in attention-deficit/hyperactivity disorder drug consumption in children and adolescents in Slovenia from 2001 to 2012: a drug use study from a national perspective. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2015;25(3):254-9.

444. Deberdt W, Thome J, Lebec J, Kraemer S, Fregenal I, Ramos-Quiroga JA, et al. Prevalence of ADHD in nonpsychotic adult psychiatric care (ADPSYC): A multinational cross-sectional study in Europe. *BMC psychiatry*. 2015;15:242.
445. Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord J Psychiatry*. 2006;60(1):38-43.
446. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(7):371-7.
447. Yamamoto A, McCormick MC, Burris HH. Disparities in antidepressant use in pregnancy. *Journal of Perinatology*. 2015;35(4):246-51.
448. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Magnus P, Meltzer HM, Haugen M, et al. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(5):1134-41.
449. Brikell I, Kuja-Halkola R, Larsson H. Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168(6):406-13.
450. Pingault JB, Viding E, Galéra C, Greven CU, Zheng Y, Plomin R, et al. Genetic and Environmental Influences on the Developmental Course of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms From Childhood to Adolescence. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):651-8.
451. Fombonne E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatric Research*. 2009;65(6):591-8.
452. Frisell T, Öberg S, Kuja-Halkola R, Sjölander A. Sibling comparison designs: bias from non-shared confounders and measurement error. *Epidemiology*. 2012;23(5):713-20.
453. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1878-86.
454. Sciotto MJ, Eisenberg M. Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD. *J Atten Disord*. 2007;11(2):106-13.
455. Merten EC, Cwik JC, Margraf J, Schneider S. Overdiagnosis of mental disorders in children and adolescents (in developed countries). *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2017;11(1):5.

456. Gordis L. *Epidemiology* Philadelphia: Saunders Elsevier. 4th ed. 2009.
457. Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction*: OUP USA; 2012.
458. Howe CJ, Cole SR, Lau B, Napravnik S, Eron JJ, Jr. Selection Bias Due to Loss to Follow Up in Cohort Studies. *Epidemiology*. 2016;27(1):91-7.
459. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol*. 1992;135(9):1019-28.
460. Andrews EB, Tennis P. Promise and pitfalls of administrative data in evaluating pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(11):1181-3.
461. Butt K, Lim K, Lim K, Bly S, Butt K, Cargill Y, et al. Determination of Gestational Age by Ultrasound. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(2):171-81.
462. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychological medicine*. 2010;40(10):1723.
463. Nordeng H, van Gelder MM, Spigset O, Koren G, Einarson A, Eberhard-Gran M. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(2):186-94.
464. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2004;58(8):635-41.
465. Faillie JL. Indication bias or protopathic bias? *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):779-80.
466. Glynn RJ, Schneeweiss S, Stürmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):253-9.
467. Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application. *Curr Epidemiol Rep*. 2015;2(4):221-8.
468. Potter AS, Newhouse PA, Bucci DJ. Central nicotinic cholinergic systems: a role in the cognitive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res*. 2006;175(2):201-11.

469. Weiss S, Tzavara ET, Davis RJ, Nomikos GG, Michael McIntosh J, Giros B, et al. Functional alterations of nicotinic neurotransmission in dopamine transporter knock-out mice. *Neuropharmacology*. 2007;52(7):1496-508.
470. Sigurdardottir HL, Kranz GS, Rami-Mark C, James GM, Vanicek T, Gryglewski G, et al. Effects of norepinephrine transporter gene variants on NET binding in ADHD and healthy controls investigated by PET. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(3):884-95.
471. Arnsten AF. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2376-83.
472. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e145-57.
473. Chang CH, Menéndez CC, Robertson MM, Amick BC, 3rd, Johnson PW, del Pino RJ, et al. Daily self-reports resulted in information bias when assessing exposure duration to computer use. *Am J Ind Med*. 2010;53(11):1142-9.
474. Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR. Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations. *Int J Epidemiol*. 2005;34(3):680-7.
475. Kraemer HC, Kupfer DJ, Clarke DE, Narrow WE, Regier DA. DSM-5: how reliable is reliable enough? *Am J Psychiatry*. 2012;169(1):13-5.
476. National Collaborating Centre for Mental H. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. Leicester (UK): British Psychological Society (UK) Copyright © 2009, The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.; 2009.
477. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr., Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26(1):57-63.
478. Thapar A, Harrington R, McGuffin P. Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(3):224-9.

479. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2008;49(5):535-42.
480. Willcutt EG, Pennington BF, Olson RK, DeFries JC. Understanding comorbidity: A twin study of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(6):709-14.
481. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.
482. De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology*. 1999;60(1):33-6.
483. Grymonpre R, Cheang M, Fraser M, Metge C, Sitar DS. Validity of a prescription claims database to estimate medication adherence in older persons. *Med Care*. 2006;44(5):471-7.
484. D'Onofrio BM, Lahey BB, Turkheimer E, Lichtenstein P. Critical need for family-based, quasi-experimental designs in integrating genetic and social science research. *Am J Public Health*. 2013;103 Suppl 1(Suppl 1):S46-55.
485. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):268-74.
486. Lord SJ, GebSKI VJ, Keech AC. Multiple analyses in clinical trials: sound science or data dredging? *Med J Aust*. 2004;181(8):452-4.
487. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *Bmj*. 1998;316(7139):1236-8.
488. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. 1990;1(1):43-6.

Annexes

Annexe 1.

Stratégie de recherche bibliographique

Ensembles	Description du concept	Énoncés de recherche EMBASE	Énoncés de recherche PUBMED
1 ^{er} Ensemble	((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/epidemiology"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/etiology"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/history"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/therapy"[Mesh]) AND ("Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh])) AND "Pregnancy"[Mesh] AND "humans"[MeSH Terms])	((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/diagnosis"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/epidemiology"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/etiology"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/genetics"[Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/therapy"[Mesh]) AND ("Infant"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]))	((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) AND ("Infant"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]))
2 ^e Ensemble		((("mothers"[MeSH Terms] OR "mothers"[All Fields] OR "maternal"[All Fields]) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All	((("mothers"[MeSH Terms] OR "mothers"[All Fields] OR "maternal"[All Fields]) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All

Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields] OR "adhd"[All Fields]) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields] OR "adhd"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND ((Journal Article[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms])

Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields] OR "adhd"[All Fields]) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields] OR "adhd"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND ((Journal Article[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Newspaper Article[ptyp] OR Review[ptyp] OR Twin Study[ptyp] OR Government Publications[ptyp] OR English Abstract[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms])

Annexe 2.

Sommaire des évidences et recommandations des lignes directrices canadiennes sur le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

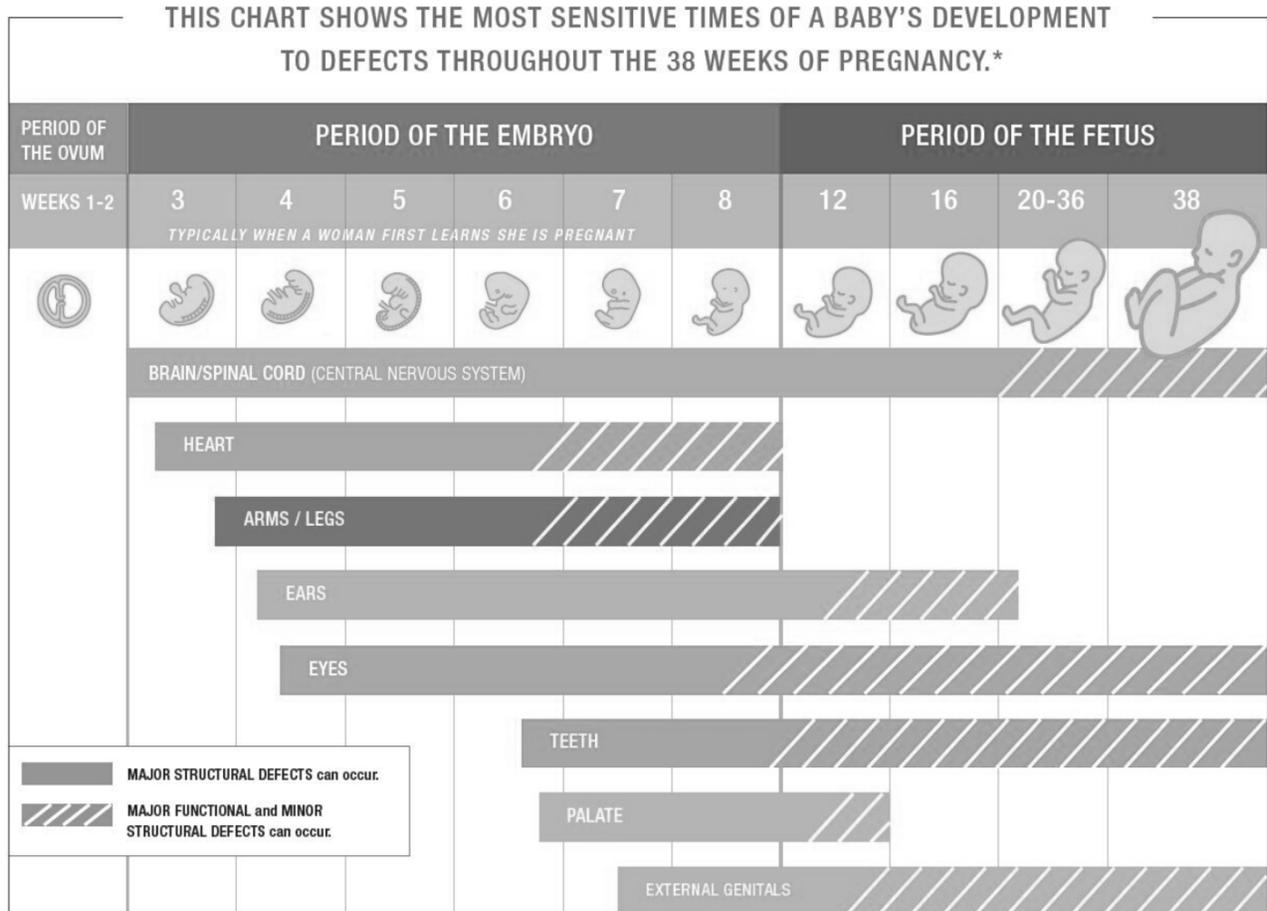
Ligne directrice	Déclarations pertinentes sur les preuves disponibles	Recommandations pertinentes sur les types de médicament disponible dans le traitement de la condition	Principales forces / limites de la ligne directrice
CADDRA (2011)	<p>Les preuves pour traiter le TDAH ne sont pas discutées. Les preuves comparant les agents LA et SA ne sont pas discutées</p> <p>Philosophie centrale : traiter chaque patient comme un nouveau cas; 13 principes de sélection des médicaments dans le traitement du TDAH sont présentés</p>	<p>Traitement médical du TDAH chez les enfants et les adolescents:</p> <p>Préparation LA, y compris l'AMP, le MPH, l'ATX et la LDX sont recommandés en première ligne</p> <p>Les préparations SA et à action intermédiaire sont répertoriés comme agents de deuxième intention/adjuvants</p>	<p>Point fort : questions cliniques définies ainsi que les méthodes d'élaboration des lignes directrices (itérative)</p> <p>Limite majeure : rigueur de développement</p> <p>Aucune discussion sur les preuves à l'appui de sa ligne directrice en pratique; aucun niveau de preuve fournie ou force des recommandations</p>
CPS (2009)	<p>Les auteurs reconnaissent que l'efficacité des préparations IR et XR est similaire, comme démontré par les ECR</p> <p>Bien que pas nécessairement plus efficaces que les médicaments IR, les auteurs estiment que les préparations XR sont plus efficaces que IR</p>	<p>Lorsque des médicaments psychostimulants pour le TDAH sont indiqués, les préparations XR doivent être considérées comme un traitement de première intention, car ces préparations sont plus efficaces et moins susceptibles d'être détournées</p> <p>Les médicaments XR sont plus susceptibles que les médicaments IR d'être utilisés par les enfants et les adolescents atteints de TDAH auxquels ils ont été prescrits</p>	<p>Force : la portée des recommandations, les objectifs identifiés et la participation des parties prenantes</p> <p>Limite majeure : rigueur de développement</p> <p>Aucun lien entre la recommandation et les preuves à l'appui; aucun niveau de preuve fournie ou force des recommandations</p>

AACAP (2007)	Les formulations LA sont aussi efficaces que les formes IR et se sont avérées efficaces chez les adultes, les adolescents ainsi que chez les enfants (référence citée)	Recommandation globale de traitement : Le traitement psychopharmacologique initial du TDAH doit être un essai avec un agent approuvé par la FDA pour le traitement du TDAH (norme minimale)	Point fort : les principales recommandations sont facilement identifiables suivies d'une discussion sur les preuves pertinentes
	Avantages de LA : plus de commodités pour le patient et sa famille; confidentialité accrue à l'école (pas de dose administrée à l'école); une plus grande conformité	Les psychostimulants sont recommandés en première ligne	Point faible : rigueur de développement et les méthodes de formulation des recommandations ne sont pas décrites
	Inconvénients de l'AL : peut avoir des effets problématiques plus importants sur l'appétit et le sommeil du soir (aucune référence citée)	Aucune formulation spécifique n'est recommandée; c'est le seul choix de la famille et du clinicien quant à l'agent à utiliser; le traitement de chaque patient doit être individualisé	
	LA MPH peut améliorer les performances de conduite chez les adolescents par rapport à SA MPH (ECR)	Place en thérapie : l'ATX peut être considéré comme l'agent de première ligne pour le TDAH chez les personnes ayant un problème d'abus de substances actives, une anxiété comorbide ou des tics	
	Stimulants SA souvent utilisés comme traitement initial chez les jeunes enfants (<16 kg) pour lesquels il n'y a pas de formes LA à dose suffisamment faible	Préférez si le patient éprouve des effets secondaires graves avec les psychostimulants (trouble de l'humeur et tics)	

Abréviations – TDAH, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité; ATX, atomoxétine; GXR, guanfacine; MPH méthylphénidate; AMP, amphétamine; DEX, dextroamphétamine/dexamphétamine; LDX, lisdexamfétamine; ER, libération prolongée; IR, libération immédiate; LA, longue durée d'action; MD, médecin; ECR, essai contrôlé randomisé; SA, courte durée d'action; AACAP, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; CADDRA, Canadian ADHD Resource Alliance; CPS, Canadian Paediatric Society; FDA, Food and Drug Administration.

Annexe 3.

Stades du développement du fœtus et des périodes à risques pour le développement des malformations congénitales



(Illustrations tirées du livre : Moore KL, et coll. 2013. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 9th Philadelphia, PA : Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. 1993 et de l'Organisation Nationale du Syndrome d'Alcoolisme Fœtal (NOFAS) 2009).

Annexe 4.

Certificat d'approbation du comité d'éthique et autorisation du comité d'accès à l'information.