

Université de Montréal

Association entre le mode d'accouchement et le risque du trouble du déficit d'attention  
avec ou sans hyperactivité chez l'enfant

Par Malika FERROUM

Université de Montréal  
Département des Sciences Pharmaceutiques  
Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise en Sciences Pharmaceutiques, option médicaments et santé des populations

Juillet 2022

© Malika FERROUM, 2022

Ce mémoire intitulé

Association entre le mode d'accouchement et le risque du trouble du déficit d'attention  
avec ou sans hyperactivité chez l'enfant

Présentée par

**Malika Ferroum**

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

**Bérard Anick**  
Directrice de recherche

**Ferreira Ema**  
Président-rapporteur

**Gignac Martin**  
Membre du jury

## Résumé

Au Canada, en 2018-2019 la naissance par césarienne s'élève à 29% dépassant ainsi les taux de 10-15% recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Au cours des dernières années, les naissances par césariennes ne cessent d'accroître, malgré les risques associés qui sont rapportés dans la littérature pour la mère et l'enfant. Bien que couramment pratiquée, la césarienne reste une intervention chirurgicale avec des risques à court et à long terme. Chez les enfants nés par césarienne nous retrouvons des taux plus élevés d'asthme, d'obésité, de problème d'allergies etc. Tandis que chez les mères subissant la césarienne nous retrouvons plus de cas d'infection, d'hémorragie et des risques plus élevés d'hématome rétroplacentaire et de fausse couche lors des grossesses subséquentes.

Puisque la prévalence de la césarienne ne cesse d'augmenter il est primordial de comprendre son influence sur le développement neurologique de l'enfant. L'association entre le mode d'accouchement et les troubles neurodéveloppementaux tels que le trouble du déficit d'attention et d'hyperactivité (TDAH) chez les enfants sont peu étudiés avec des résultats souvent contradictoires ou non concluants. Le TDAH est l'un des troubles neurodéveloppementaux les plus courants chez les enfants avec une prévalence mondiale qui s'élève à 7.2% (IC 95% 6.7-7.8).

Ainsi le projet de ce mémoire a pour objectif d'évaluer l'association entre les modes d'accouchements et le TDAH chez l'enfant, tout en palliant les limites méthodologiques observées dans la littérature présentement. Afin de répondre à cette question, le projet évalue trois modes d'accouchement et recherche l'association entre l'accouchement par césarienne élective, par césarienne d'urgence ou par voie vaginale assisté et le risque de TDAH chez les enfants comparativement à l'accouchement par voie vaginale non assisté. Cette étude de cohorte rétrospective populationnelle tire l'entièreté de ces données de la Cohorte des Grossesses du Québec (CGQ) sur une période allant de 1998 à 2015.

L'étude retrouve une augmentation de 6 % (HRa=1.06 IC 95% 1.03 - 1.10) du risque de TDAH chez les enfants nés par césarienne d'urgence et une augmentation de 12 % (HRa=1.12 IC 95% 1.06 - 1.19) du risque de TDAH chez les enfants nés par voie vaginale assisté avec ventouse ou forceps. Tandis qu'aucune association (HRa=0.96 IC 95% 0.91 - 1.01) n'a été retrouvé entre l'accouchement par césarienne élective et l'augmentation du risque de TDAH chez les enfants. Par la suite, plusieurs analyses de sensibilités ont été

effectuée pour évaluer la robustesse des résultats, mais aucune n'a significativement alterné nos résultats.

En conclusion, l'étude démontre l'existence d'une association entre l'accouchement par césarienne d'urgence et par voie vaginale assisté et le risque de TDAH chez les enfants. Ces résultats renforcent la nécessité d'étudier davantage les répercussions de la césarienne et des accouchements assistés avec des instruments sur l'enfant dans un contexte Canadien, où nous retrouvons peu de recherche sur le sujet.

**Mots-Clés** : Mode d'accouchement, TDAH, accouchement vaginal, césarienne, trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité, césarienne d'urgence, césarienne élective.

## **Abstract**

In Canada the rate of caesarean deliveries is about 29 % of all birth in 2018-2019. Despite the known risk of this major surgery, caesarean section rates are continually rising beyond the recommended rate of the world health organization of 10 to 15 %. Scientific research has identified several short- and long-term potential risks associated with this procedure for both the child and the mother. For the child researchers have found higher rates of asthma, obesity, and allergy problems. As for the mother some of these risks include post-partum infection, hemorrhage and higher risks of placental abruption and miscarriages in future pregnancies.

Caesarean section rates have been steadily increasing and now more than ever it is essential to understand its influence on the neurological development of the child. Few studies have investigated the association between the mode of delivery and neurodevelopmental disorders such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children. Currently the literature shows often contradictory or inconclusive results. ADHD is one of the most common neurodevelopmental disorders in childhood with a worldwide prevalence of up to 7.2% (IC 95% 6.7-7.8).

Therefore, the project of this thesis aims to evaluate the association between modes of delivery and ADHD in children while overcoming the methodological limitations observed in the literature. To answer this question, the project is evaluating three modes of delivery and looking into the association between elective caesarean, emergency caesarean or assisted vaginal delivery and the risk of ADHD in children compared to unassisted vaginal birth. This prospective population-based study uses data on pregnancies and children from 1998 to 2015 from The Quebec Pregnancy Cohort (QPC).

Our adjusted analyses showed that children born via emergency caesarean and assisted vaginal delivery were 6% (IC 95% 1.03 - 1.10) and 12% (IC 95% 1.06 - 1.19) respectively more likely to have ADHD compared to children born via unassisted vaginal delivery.

However, no association was found between elective caesarean birth (HRa=0.96 IC 95% 0.91 - 1.01) and the risk of ADHD in children. Several sensitivities analyze were performed to assess the robustness of these findings, but none significantly altered our results.

While a caesarean delivery and assisted vaginal birth are essential and lifesaving procedures, they can put children at risk. As showed in this study, emergency caesarean and assisted vaginal birth increase the risk of ADHD in children. These findings reinforce the need for further research to evaluate the impact of caesarean and assisted deliveries on the children especially in a Canadian context where studies are still limited.

**Keywords:** Mode of delivery, ADHD, vaginal delivery, caesarean section, C-sections, attention deficit disorder with or without hyperactivity, emergency caesarean section, elective caesarean section.

## Table des matières

<b>Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>11</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>13</b>
<b>Chapitre 1 : Introduction de l'exposition</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1 Définition des modes d'accouchements et lignes directrices</b> .....	<b>14</b>
1.1.1 L'accouchement par césarienne électorive .....	14
1.1.2 L'accouchement par césarienne d'urgence.....	14
1.1.3 L'accouchement par césarienne sous demande maternelle .....	15
1.1.4 L'accouchement par voie vaginale assisté.....	16
1.1.5 L'accouchement par voie vaginale non assisté .....	16
1.1.6 L'accouchement par voie vaginale avec un antécédent d'accouchement par césarienne ....	17
<b>1.2 Prévalence des modes d'accouchements</b> .....	<b>18</b>
1.2.1 Prévalence de l'accouchement par césarienne.....	18
1.2.2 Prévalence de l'accouchement par voie vaginale assisté.....	20
1.2.3 Risques des différents modes d'accouchement .....	20
<b>Chapitre 2 : Introduction de l'issue</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1 Définition du trouble de déficit de l'attention et d'hyperactivité (TDAH)</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2 Prévalence du TDAH</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3 Étiologie du TDAH</b> .....	<b>25</b>
<b>2.3.1 Facteurs de risques du TDAH</b> .....	<b>25</b>
2.3.1.1 : Facteur génétique .....	25
2.3.1.2 : Facteurs de risques environnementaux.....	26
<b>2.4 Traitement du TDAH</b> .....	<b>45</b>
2.4.1 Intervention non pharmacologique .....	45
2.4.2 Intervention pharmacologique.....	45
<b>Chapitre 3 : Association entre le mode d'accouchement et le TDAH chez les enfants.</b> .....	<b>47</b>
<b>Chapitre 4: Question de recherche et objectifs</b> .....	<b>51</b>
4.1 Qualité méthodologique des études existantes .....	51
4.2 Question de recherche et objectifs .....	51
<b>Chapitre 5 : Méthodologie</b> .....	<b>59</b>
<b>5.1 Cohorte des grossesses du Québec (CGQ)</b> .....	<b>59</b>
5.1.1 Source des données de la CGQ.....	59
5.1.2 Création de la CGQ : Jumelage des bases de données .....	61
<b>5.2 Méthodologie de l'article du mémoire de la maîtrise</b> .....	<b>62</b>

5.2.1 Titre d'article.....	62
5.2.2 Devis de l'étude .....	62
5.2.3 La population à l'étude.....	62
5.2.4 Définition de l'exposition.....	63
5.2.5 Définition de l'issue.....	64
5.2.6 Période de suivi .....	64
5.2.7 Les variables potentiellement confondantes.....	64
5.2.8 Les analyses statistiques .....	65
5.2.9 Analyse de sensibilité .....	65
5.2.10 Les considérations éthiques.....	66
<b>Chapitre 6 : Résultats - Manuscrit .....</b>	<b>72</b>
<b>Chapitre 7 : Discussion .....</b>	<b>105</b>
7.1 Discussion générale .....	105
7.2 Discussion de l'article.....	106
7.4 Forces et limites de l'étude .....	115
7.4.1 Forces de l'étude .....	115
• Biais de sélection.....	115
• Biais d'information.....	115
• Puissance statistique.....	116
• Originalité de l'étude.....	116
6.4.2 Limites de l'étude.....	117
<b>Chapitre 8 : Conclusion et implication clinique .....</b>	<b>120</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>121</b>

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Facteurs de risque prénatal et périnatal du TDAH.

**Tableau 2** : Sommaire des études évaluant l'association entre le mode d'accouchement et le risque de TDAH chez l'enfant.

**Tableau 3** : Description des variables potentiellement confondantes.

## Liste des figures

**Figure 1** : Les taux de césarienne, de mortalité périnatale et de faible poids à la naissance par province (2006-2007).

**Figure 2** : L'évolution des taux de césarienne (%) au Québec (2002-2016).

**Figure 3** : Mécanismes hypothétiques de l'association entre le mode d'accouchement et les impacts négatifs affectant les enfants.

## Liste des abréviations

**TDAH** : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité  
**TSA** : Trouble du spectre autistique  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**SOGC** : Société des obstétriciens et gynécologues du Canada  
**CDM** : Césarienne sous demande maternelle  
**AVA** : Accouchement par voie vaginale assisté  
**CGQ** : Cohorte des grossesses du Québec  
**CIM** : Classification internationale des maladies  
**CCI** : Canadian Classification of Health Interventions  
**RAMQ** : Régie de l'assurance maladie du Québec  
**ISQ** : Institut de la statistique du Québec  
**Med-Écho** : Maintenance et exploration des données pour l'étude de la clientèle hospitalière  
**RRa** : Risque relatif ajusté  
**ORa** : Odds ratio ajusté  
**HRa** : Hazard Ratio ajusté  
**SSE** : Statut socioéconomique

*« Surely, there is ease after hardship »*  
94:5

*À mes parents, Saida Chebre et Sofiane Ferroum, merci pour vos énormes sacrifices et votre amour inconditionnel.*

*À ma sœur Amina et mes frères Mohamed et Yasser, vous êtes ma source éternelle d'inspiration, merci pour tout.*

*À mon conjoint, Yacine merci pour ton soutien et encouragement continuel  
Ce mémoire vous est dédié.*

## **Remerciements**

Ce mémoire a été réalisé au sein du laboratoire « Médicaments et Grossesses » du centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire CHU Sainte-Justine sous la direction du professeur Anick Bérard.

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma reconnaissance à ma directrice de recherche, Docteure Anick Bérard pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire. J'ai énormément appris sur la recherche scientifique mais notamment sur la rigueur, la persévérance et le travail de qualité. J'aimerais notamment remercier Madame Odile Sheehy. Grâce à tes orientations et conseils j'ai pu approfondir mes connaissances en logiciels statistiques ce qui fut la clé de succès de ce projet de recherche. Je souhaite notamment remercier tous les collègues et étudiants du laboratoire du Dre Bérard. Merci de m'avoir chaleureusement accueillie et d'avoir été disponible pour m'orienter : Maxim Lemelin, Lydie Kamdem, Jessica Gorgui, Vanina Tchunte, Yessica Haydee Gomez et Jinping Zhao.

Je souhaite notamment remercier mon comité consultatif, Madame Sylvanna Côté et Madame Ema Ferreira. Merci pour vos conseils judicieux concernant mon projet de recherche. Merci d'avoir été disponible et réactif à nos réunions de comité.

Je voudrais chaleureusement remercier mes parents, ma sœur Amina et mon conjoint Yacine pour leur encouragement, conseil et surtout pour le support moral inconditionnel.

# Chapitre 1 : Introduction de l'exposition

## 1.1 Définition des modes d'accouchements et lignes directrices

### 1.1.1 L'accouchement par césarienne électorive

La césarienne est une intervention chirurgicale majeure. L'opération consiste à faire une incision dans l'utérus pour extraire le bébé. La césarienne électorive est une césarienne planifiée en l'absence ou la présence d'indications médicales visant à éviter un accouchement par voie vaginale [1]. Les accouchements par césarienne électorive sont généralement effectués avant le déclenchement du travail. Les raisons pour avoir recours à une césarienne sont généralement de nature médicale et parfois non médicale. Les motifs de césarienne rapportés dans la base de données Med-Écho ont peu changé depuis 1982. Selon les données en 2011, les motifs sont de 40% due à une césarienne antérieure, 25% due à une dystocie, 15% due à une présentation de siège, 10% due à la détresse fœtale et 10% due à d'autres motifs [1]. Ainsi, les indications médicales motivant une césarienne électorive sont fréquemment liées à la dystocie d'origine maternelle ou fœtale. Selon les lignes directrices de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) lorsque le bébé est en position du siège, l'accouchement par césarienne électorive est souvent recommandé [2]. La césarienne est notamment recommandée pour plusieurs cas de dystocie d'origine maternelle, telle que le placenta prævia, où le placenta se retrouve inséré trop bas dans l'utérus et peut provoquer des saignements importants durant la grossesse ou l'accouchement [3]. La césarienne est réalisée à terme ( $\geq 37$  semaines de grossesse). Il est généralement recommandé de planifier la césarienne à partir de la 39<sup>ième</sup> semaines de grossesse en raison de morbidité néonatale telle que les problèmes respiratoires [3].

### 1.1.2 L'accouchement par césarienne d'urgence

La césarienne d'urgence est fréquemment le résultat d'une cascade d'interventions obstétricales réalisées en fin de grossesse lors de l'admission en salle d'accouchement suite au début du travail [3]. Donc le recours à une césarienne d'urgence est généralement précédé par des complications inattendues telles que la procidence du cordon ombilical, la

détresse fœtale ou des fréquences cardiaques anormales chez le bébé durant le travail [3], [4]. L'absence de progrès pendant le travail figure parmi les raisons les plus fréquentes pour avoir recours à une césarienne d'urgence. En effet, dans certains cas le travail cesse de progresser malgré les contractions. Ainsi, une césarienne d'urgence est recommandée lorsque le bébé ne descend pas dans le bassin et le canal vaginal pour naître malgré la dilatation du col de l'utérus. De plus, lorsque la mère présente des problèmes médicaux majeurs tels que le décollement du placenta, la césarienne d'urgence est nécessaire, car cette complication risque de causer des saignements importants et nuire à la supplémentation en oxygène du bébé [5].

### **1.1.3 L'accouchement par césarienne sous demande maternelle**

La césarienne peut avoir lieu suite à la demande maternelle (CDM) sans indication médicale. Dans ce cas, la SOGC recommande au médecin de clairement expliquer à la mère les avantages et inconvénients qu'implique un accouchement par césarienne comparativement à un accouchement par voie vaginale et la décision ultime revient à la mère [6]. Parmi les raisons qui motivent une telle demande nous retrouvons, des peurs par rapport au processus d'accouchement, un antécédent de césarienne ou une expérience antérieure traumatisante lors d'un accouchement naturel [7]. Les préférences culturelles et sociales ont notamment un grand pouvoir décisionnel chez les mères selon le pays étudié [8].

Selon les études ayant évalué les motifs évoqués par les mères pour préférer une césarienne, il était possible de conclure que plusieurs femmes ont la perception que la césarienne électorale est une procédure très sécuritaire avec une période de récupération plus courte [8], [9]. Cependant, la césarienne est une opération majeure qui s'accompagne entre autres de complications telles que l'hémorragie, la fièvre et l'infection. Une césarienne induit souvent une prolongation de la durée de séjour à l'hôpital et une réduction du succès de l'allaitement maternel [10]. Ainsi, l'éducation et le soutien aux femmes s'avèrent essentiels pour une prise de décision éclairée et un accouchement vaginal réussi. Il n'existe pas de statistique au Québec sur la proportion de CDM [1]. Cependant, aux États-Unis, Barber et

coll. mesurent une contribution de CDM au taux de césarienne globale d'environ 0.5% [11].

#### **1.1.4 L'accouchement par voie vaginale assisté**

L'accouchement vaginal assisté (AVA), aussi appelé un accouchement vaginal instrumentalisé ou opératoire est un accouchement durant lequel l'usage d'instruments tels que les ventouses, les forceps ou les deux sont nécessaires afin d'extraire le bébé. Selon les circonstances cliniques, le personnel médical doit choisir l'instrument le plus adapté à la situation. Le choix de l'instrument repose notamment sur les compétences cliniques et le champ de pratique du personnel médical. La tentative d'un AVA doit avoir lieu dans un endroit où il est possible d'avoir un recours immédiat à la césarienne. Il est à noter que la tentative d'accouchement à l'aide de ventouses est plus susceptible d'échouer qu'avec des forceps. De plus, l'utilisation successive de différents instruments n'est pas recommandée. De cette manière, le médecin doit évaluer les risques d'une tentative avec les forceps par rapport à une césarienne [12]. La SOGC recommande le recours à l'AVA lors d'un ralentissement du progrès durant le deuxième stade du travail, en raison d'une mauvaise position fœtale ou d'une descente fœtale inadéquate malgré les efforts de la mère et l'efficacité des contractions utérines. Lorsqu'il y a un tracé anormal de la fréquence cardiaque fœtale, l'AVA est notamment recommandée pour accélérer l'accouchement [12]. La SOGC considère le recours aux AVAs comme une bonne stratégie pour diminuer les taux de césariennes au Canada [12].

#### **1.1.5 L'accouchement par voie vaginale non assisté**

La SOGC définit un accouchement naturel, comme étant la naissance d'un bébé à terme, qui se présente par la tête. L'accouchement a lieu par voie vaginale sans aucune intervention médicale tout au long du travail et de l'accouchement, tandis qu'un accouchement normal se différencie de l'accouchement naturel par la possibilité d'intervention médicale telle que la rupture artificielle des membranes, la stimulation du travail et la gestion pharmacologique de la douleur [13]. Lors d'un accouchement par voie vaginale le bébé naît suite à son passage par le canal vaginal sans assistance par forceps, ni

par ventouses obstétriques [14]. Plusieurs avantages sont associés à l'accouchement vaginal tels que des durées de séjour hospitalier plus courtes, un meilleur attachement à l'enfant et un taux de succès de l'allaitement plus élevé [10], [15].

Lors de l'accouchement par voie vaginale, le travail peut débuter de façons spontanées à la suite de la rupture de la membrane. Généralement, le travail débute spontanément entre la 37<sup>e</sup> et la 42<sup>e</sup> semaine de gestation [13]. Le travail peut notamment être stimulé via des méthodes pharmacologiques et non pharmacologiques s'il ne progresse pas assez rapidement. Souvent, l'administration d'agents tels que l'ocytocine va permettre de provoquer des contractions plus fréquentes et plus fortes de l'utérus [16], [17]. Dans le cas où l'utérus n'est pas effacé et prêt à se dilater, il existe notamment des méthodes pharmacologiques (administration de prostaglandine) et non pharmacologiques (utilisation d'un ballonnet ou d'une tige laminaire) pour permettre d'effacer et de dilater le col de l'utérus [16], [17]. Il est notamment possible de déclencher artificiellement le travail. C'est souvent le cas lorsque la grossesse dépasse son terme normal (37<sup>e</sup> à 42<sup>e</sup> semaines de grossesse). De cette manière, la SOGC recommande le déclenchement du travail entre la 41<sup>e</sup> et 42<sup>e</sup> semaine de gestation s'il y a rupture de la membrane et que le travail ne se déclenche pas naturellement [1], [16], [17].

#### **1.1.6 L'accouchement par voie vaginale avec un antécédent d'accouchement par césarienne**

L'accouchement par voie vaginale avec un antécédent d'accouchement par césarienne (AVAC) est possible pour la majorité des femmes, même lorsqu'il s'agit d'une gestation multiple [18]. S'il n'y a pas de contre-indications et si les raisons ayant conduit à la première césarienne ne se répètent pas, il est recommandé aux femmes de tenter un accouchement par voie vaginale [18], [19]. Ainsi, chez les femmes qui tentent un essai de travail pour un AVAC, il est nécessaire d'effectuer un monitoring fœtal électronique tout au long du processus.

Parmi les facteurs qui influencent la décision de répéter ou non une césarienne nous retrouvons le temps écoulé depuis la dernière césarienne, puisqu'il est préférable de ne pas

tenter l'accouchement vaginal si la césarienne a eu lieu il y a moins de 18-24 mois. De plus, si la mère a eu plus de deux césariennes il est généralement recommandé d'accoucher par césarienne [18]. Peu importe la région étudiée, le taux d'accouchements par césarienne a tendance à être inversement proportionnel au taux d'AVAC [18].

## **1.2 Prévalence des modes d'accouchements**

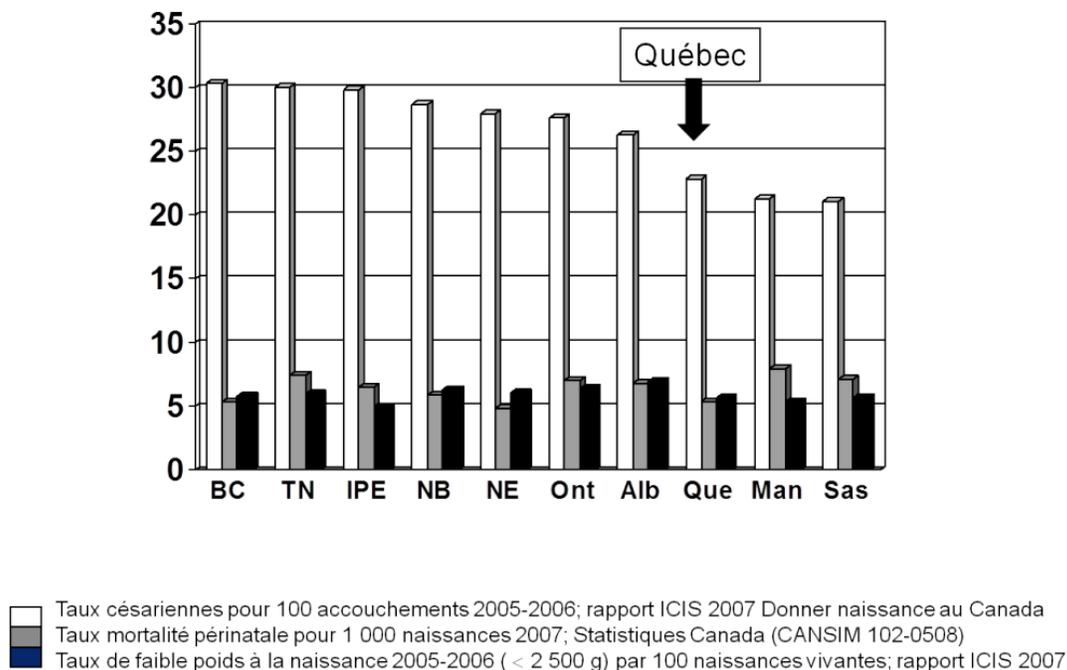
### **1.2.1 Prévalence de l'accouchement par césarienne**

L'accouchement par césarienne est présentement l'intervention la plus performée en obstétrique au Canada et au Québec [20]. Au cours des 10 dernières années, la prévalence des accouchements par césarienne a augmenté de plus de 30% dans de nombreux pays de l'Amérique du Nord, l'Amérique latine et l'Océanie. Ainsi, ces taux dépassent le taux recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui est de 10 à 15% [21].

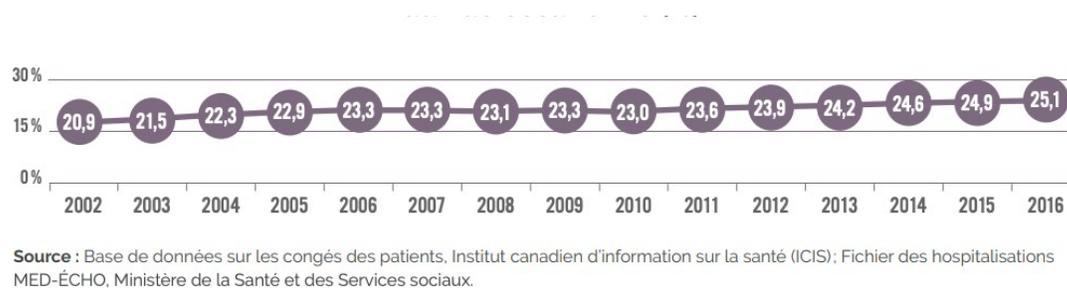
Au Canada, le taux d'accouchement par césarienne continue d'augmenter chaque année ; en 2018-2019 le taux reporté était de 29% comparativement à 17.6% en 1995 [20], [22]. Tel qu'illustré à la figure 1, en Colombie-Britannique, Terre-Neuve et à l'Île-du-Prince-Édouard, les taux étaient élevés et approchent les 30% [1]. Cependant, le Québec avait l'un des taux les plus bas au Canada avec 23,3% pour l'année 2006-2007 [1], [23]. Mais, au Québec, d'une région à l'autre, de grandes variations du taux de césarienne étaient observées. Dans les régions de la Chaudière-Appalaches, Gaspésie et de l'Outaouais, les taux étaient supérieurs à 25% tandis que toutes les autres régions se situent entre 20 et 25% [1].

La figure 2 illustre l'évolution du taux de césarienne au Québec au fil des 14 dernières années. Il est possible d'observer que le taux de césariennes était en hausse continuellement au Québec. Il est passé de 20,9 césariennes pour 100 accouchements en 2002 à 25,1 césariennes pour 100 accouchements en 2016, il s'agit d'une augmentation de 20% du taux de césariennes observé en 2002 [24].

**Figure 1** : Les taux de césarienne, de mortalité périnatale et de faible poids à la naissance par province (2006-2007) [1].



**Figure 2** : L'évolution des taux de césarienne (%) au Québec (2002-2016) [24].



### **1.2.2 Prévalence de l'accouchement par voie vaginale assisté**

Si les taux de césarienne sont en augmentation, les taux d'AVA sont quant à eux en diminution. Au Canada, le taux d'AVA a diminué de 15,7 % en 2002-2003 à 14,3 % en 2005-2006. De plus, selon les données de 2010-2011 le taux d'accouchement assisté par ventouse était le triple de celui des accouchements assistés par forceps (9,6 % c. 3,2 %) [12]. Ainsi, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* et la *Society for Maternal-Fetal Medicine* recommandent l'augmentation des AVA dans le but de réduire les taux élevés de césarienne. Au Canada la SOGC est du même avis et ajoute qu'avec des formations adéquates et robustes les médecins et stagiaires en obstétrique seraient en mesure d'effectuer plus d'AVA avec des taux de succès approprié [12].

### **1.2.3 Risques des différents modes d'accouchement**

Lorsqu'indiquée, la césarienne est une intervention indispensable pour diminuer la morbidité maternelle et fœtale lors d'un diagnostic défavorable à l'accouchement vaginal. Mais il ne s'agit pas d'une procédure sans risque. Elle peut également causer des effets négatifs sur la santé des femmes et des enfants à court et long terme. Ainsi, au cours de la dernière décennie de nombreuses études ont examiné l'association entre les modes d'accouchement et leur potentiel à affecter le développement physiologique et psychologique chez les enfants. De la sorte, plusieurs études ont démontré que les enfants nés par césarienne présentent une augmentation de complication de santé suite à la naissance, telles que des problèmes d'asthme [25], d'allergie [26], d'obésité [27] et du système immunitaire et digestif [28]. On retrouve aussi des altérations au niveau neurodéveloppemental associées au développement du trouble du spectre de l'autisme (TSA) et du trouble de déficit de l'attention et d'hyperactivité (TDAH).

Une méta-analyse publiée en 2018 a évalué les risques à long terme associés à l'accouchement par césarienne pour l'enfant, la mère et les grossesses futurs [29]. L'analyse a inclus 80 études, dont un essai contrôlé randomisé et plusieurs études de cohortes prospectives. Les études incluses avaient de grande puissance statistique pour évaluer l'association entre les accouchements par césarienne et divers facteurs comparativement à l'accouchement par voie vaginale. Pour les issues chez l'enfant, l'étude

conclut une augmentation de 21% (OR= 1.21, IC 95% 1.11 -1.32) du risque de l'asthme jusqu'à l'âge de 12 ans chez les enfants nées par césarienne par rapport à ceux nés par voie vaginale. De plus, une augmentation de 18% (OR= 1.18, IC 95% 1.05-1.33) du risque de respiration sifflante chez les enfants et adolescents de 6 à 15 ans a été retrouvée. Par la suite, l'accouchement par césarienne a été associé à une augmentation du risque d'obésité de 59% (OR= 1.59, IC 95% 1.33-1.90) chez les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans.

Ensuite, comparativement aux femmes ayant donné naissance par voie vaginale, les femmes ayant eu recours à la césarienne avaient moins de risques de prolapsus des organes pelviens (OR= 0.29, IC 95% 0.17-0.51), d'incontinence urinaire (OR= 0.56, IC 95% 0.47-0.66) et d'incontinence fécale (OR= 1.04, IC 95% 0.73 -1.48) suite à l'accouchement. L'estimé combiné de 11 études de cohorte a démontré la présence d'une association entre l'infertilité et l'accouchement par césarienne comparativement à l'accouchement par voie vaginale (OR=1.60, IC 95% 1.45-1.76). De plus, la méta-analyse conclut que la césarienne augmente le risque d'hématome rétroplacentaire (OR=1.38, IC 95% 1.27-1.49), de fausse couche (OR= 1.17, IC 95% 1.03-1.32) et des mortinaissances (OR=1.27, IC 95% 1.15-1.40) lors des grossesses subséquentes [29].

Des complications tant chez la mère que chez l'enfant peuvent survenir lors de l'AVA. L'utilisation d'instrument peut causer des lésions importantes provoquant des saignements supplémentaires chez la mère. Ces lésions peuvent notamment impacter la mère psychologiquement et physiquement à court et à long terme. De plus, ce mode d'accouchement augmente significativement le risque de troubles du plancher pelvien, en particulier le prolapsus (OR=7.50, IC 95% 2.70-20.9) et les symptômes accrus d'incontinence anale (OR=1.47, IC 95% 1.22-1.78) suite à l'accouchement. Le bébé court aussi des risques pendant et après l'AVA, cependant la littérature concernant les conséquences à long terme de l'AVA, chez l'enfant est très limitée. [12].

Les accouchements assistés par forceps sont susceptibles de causer des lacérations faciales dans 1% des accouchements [30], des abrasions coréennes modérées ou des traumatismes oculaires externes dans 2,3% [31] et des paralysies nerveuses faciales passagères dans

moins de 1% des accouchements assistés. Les accouchements vaginaux assistés par ventouse peuvent entraîner des risques similaires avec des taux plus élevés d'environ 5% des accouchements assistés [32].

## **Chapitre 2 : Introduction de l'issue**

### **2.1 Définition du trouble de déficit de l'attention et d'hyperactivité (TDAH)**

La 5e édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) classe le trouble de déficit de l'attention et d'hyperactivité (TDAH) parmi les troubles neurodéveloppementaux et divise les symptômes du TDAH en 3 catégories ; l'inattention, l'impulsivité/hyperactivité et la combinaison des deux [33]. Ainsi, le TDAH se présente cliniquement par une difficulté à gérer l'attention ou les comportements [33], [34]. Ces symptômes ont un impact négatif direct sur les activités sociales, personnelles, scolaires et professionnelles de la personne atteinte [35],[36]. Cela cause éventuellement d'autres conditions telles que des troubles d'apprentissage résultant en un faible taux de diplomation au secondaire et aux études postsecondaires et de faible performance scolaire chez les personnes atteintes [36], [37]. Les personnes atteintes du TDAH présentent souvent des troubles de conduite, résultant en des taux élevés d'accidents d'automobile et des blessures accidentelles [38], [39]. Elles sont notamment plus à risque d'avoir d'autres troubles psychiatriques, tels que les troubles anxieux, les troubles de l'humeur, les troubles du sommeil [40]–[42] et des problèmes liés à la consommation de substances illicites [43] et de tabagisme [44]. On retrouve notamment des taux plus élevés de grossesses non planifiées [36] et transmission des maladies sexuellement transmissibles [45] chez cette population. Le TDAH est une maladie avec un lourd fardeau financier pour les familles et la société, ainsi il s'agit d'un problème majeur de santé publique [46]. Les symptômes principaux du TDAH diminuent généralement avec l'âge tandis les symptômes d'inattentions ont souvent tendance à persister. Certains enfants atteints du TDAH atteignent une rémission à l'âge adulte. Cependant, 65% des patients continuent à répondre aux critères diagnostiques du TDAH ou ont une rémission partielle à l'âge adulte [47].

## 2.2 Prévalence du TDAH

D'un pays à l'autre, l'écart entre les prévalences du TDAH peut être très grand et l'intervalle retrouvé s'étend de 0.9 à 20% chez les enfants d'âge scolaire [48], [49]. Cette variabilité semble s'expliquer principalement par les différences au niveau des caractéristiques méthodologiques des diverses études, les méthodes de détection, la définition du trouble et les différences ethniques et culturelles [50]. Tels que, les méthodes de diagnostic (degré de déficience), les instruments et critères de diagnostic (DSM, CIM ou questionnaire) [48], [51], la population étudiée (ligne directrice, biais culturel) [48], [52], [53], et qui pose le diagnostic (médecin généraliste, psychologue, neurologue, enseignant). Présentement, plus d'études sont nécessaires pour appuyer ces hypothèses [50].

Quelques revues systématiques et méta-analyses examinant la prévalence mondiale du TDAH chez les enfants et adolescents sont disponibles. L'analyse la plus citée est celle de Dr. Polanczyk et coll. [54], où 102 études épidémiologiques portant sur la prévalence du TDAH de 1978 à 2005 à travers le monde ont été regroupées. Parmi les critères d'inclusion, on retrouve les enfants de 18 ans et moins avec un TDAH diagnostiqué selon les critères du DSM (III, III-R ou IV) ou CIM (9 ou 10). L'analyse conclut une prévalence combinée de 5.29% (IC 95% 5.01-5.56) pour le TDAH chez les enfants [54]. Une seconde méta-analyse est conduite par Wilcutt et coll. [55], incluant exclusivement les études ayant eu recours aux critères du DSM-IV pour poser le diagnostic du TDAH. Cette analyse a évalué 86 études dont la majorité publiée à la suite de la dernière méta-analyse. Les auteurs concluent un intervalle de prévalence du TDAH mondiale entre 5.9 et 7.1% chez les enfants et adolescents [55]. La méta-analyse produisant une prévalence mondiale, la plus récente a eu lieu en 2015. Thomas et coll. [56], ont inclus 175 études ayant utilisé les critères DSM-III, du DSM-III-R ou du DSM-IV et ont retrouvé une prévalence mondiale de 7.2% (IC 95% 6.7-7.8) [56].

Au Canada, la base de données de l'enquête longitudinale nationale sur les enfants et les jeunes canadiens âgés de 3 à 9 ans a généré une prévalence du TDAH de 2.6% en 2006 - 2007 [57]. D'autre part, Vasiliadis et coll. [58], évaluent la prévalence d'un diagnostic du

TDAH posé par un professionnel des soins de premières lignes des provinces du Manitoba, de l'Ontario, du Québec et de la Nouvelle-Écosse selon divers groupes d'âges et de sexes. Les données sont recueillies des bases administratives de chaque province dans le but d'évaluer la progression de la prévalence du TDAH au cours d'une décennie au Canada. Les estimations concernent les tranches annuelles entre 1999-2000 et 2011-2012 des enfants âgés de 1 à 17 ans. Cette analyse conclut une augmentation de la prévalence du TDAH entre 1999 et 2012 dans toutes les provinces, et ce pour tous les groupes évalués. Plus précisément au Québec, en 2012, la prévalence était près de 3,5 fois supérieure à celle observée en 1999, avec des prévalences respectives de 3,73 % et 1,08 % [58]. Selon des estimations plus récentes obtenues à partir du système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ), en 2015-2016, il y avait au Québec 240 535 enfants de 1 à 24 ans avec un diagnostic de TDAH. La prévalence à vie s'établit à 11,3% avec un ratio de deux garçons pour une fille [59]. Le diagnostic du TDAH est souvent posé chez les enfants d'âge scolaire. D'ailleurs, les enseignants (46.4%) sont souvent les premiers à proposer le recours à un diagnostic, suivi des parents (30.2%) et ensuite des médecins (11.3%) [60].

## **2.3 Étiologie du TDAH**

### **2.3.1 Facteurs de risques du TDAH**

#### **2.3.1.1 : Facteur génétique**

L'étiologie du TDAH est multiple et complexe, elle est composée de facteurs génétiques, neurologiques et environnementaux [37]. Les données d'études sur les familles, les jumeaux et les enfants adoptés indiquent que le TDAH est un trouble fortement héréditaire dont l'influence génétique est d'environ 75% [61], [62]. De plus, il s'agit d'un trouble polygénique, ainsi plusieurs gènes distincts et des ensembles de gènes interviennent dans le développement du TDAH [61], [63], [64]. Ces gènes ont entre autres une incidence sur les neurotransmetteurs du cerveau [61]. Présentement plusieurs chercheurs tentent d'élucider comment ces gènes se combinent et interagissent avec les facteurs environnementaux [65]. Le développement des traitements ayant la possibilité de cibler les

gènes qui pourrait contribuer à la réponse pharmacologique du TDAH sont des pistes de recherche d'actualité [66].

### **2.3.1.2 : Facteurs de risques environnementaux**

- **Sexe de l'enfant**

Plusieurs recherches retrouvent une prévalence de TDAH plus élevée chez les garçons que chez les filles [67]–[69]. Cela est confirmé lors d'une enquête nationale allemande évaluant la prévalence du TDAH chez 17,461 enfants et adolescents de 3 à 17 ans. Lorsque le diagnostic est posé par un professionnel de la santé (médecin ou psychologue), les auteurs retrouvent un estimé indiquant une prévalence plus élevée chez les garçons par rapport aux filles (ORa= 4.48, IC 95% 4.40–5.30) [68]. Lorsqu'on se base sur des études populationnelles on retrouve un ratio male:femelle de 3:1 [70]–[72] et lorsqu'on se base sur des échantillons cliniques on retrouve un ratio de 5:1 à 9:1 [73]–[75]. Comparativement aux garçons atteints de TDAH, on retrouve chez les filles atteintes de TDAH des niveaux plus élevés de déficience intellectuelle et des niveaux moins élevés d'hyperactivité et du trouble de comportement [70], [76]. Ainsi, lorsque les filles sont diagnostiquées avec le TDAH c'est plus souvent suite à la manifestation des symptômes d'inattention comparativement aux garçons dont le TDAH est plus souvent capturé suite aux symptômes d'hyperactivité [70], [76]. Les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité sont perçus comme étant plus perturbants pour les parents et les enseignants. De cette manière, les garçons sont référés à une évaluation plus souvent que les filles [76] et c'est pour cela qu'un biais de référence est suspecté et les filles risquent d'être considérablement sous-diagnostiquées comparativement aux garçons, car celles qui sont référées, sont souvent celles avec les plus grands déficits. Cette différence de ratio risque de créer un biais de sélection car les filles diagnostiquées représentent des symptômes plus graves et/ou visibles que les filles non-référées et de cette manière elles ne sont pas entièrement représentatives des filles avec un TDAH dans la population. Les mêmes tendances sont observées au Canada, lors d'une étude épidémiologique populationnelle incluant des enfants de 1 à 17 ans et des jeunes adultes de 18 à 24 ans entre 1999 et 2012. Vailiadis et coll. observent que pour 3 garçons diagnostiqués du TDAH, une seule fille est diagnostiquée [58].

- **Prématurité et faible poids à la naissance**

Selon les données disponibles dans la littérature, la prématurité et le faible poids à la naissance sont des facteurs de risques au développement du TDAH chez les enfants. Une étude populationnelle finlandaise par Sucksdorff et coll. [77] évalue l'association entre l'âge gestationnel et le risque de TDAH selon chaque semaine de gestation. À la suite de l'ajustement par divers facteurs de confusion, il est possible de conclure que la prématurité est un facteur de risque pour le TDAH. Selon cette étude, le risque de TDAH chez les enfants augmente proportionnellement selon la baisse de semaine de gestation. De cette manière, les cas de prématurité les plus extrêmes sont les plus à risque. Les résultats ajustés pour les semaines de gestation 25, 30 et 35 démontrent cela clairement, avec des estimés (ORa) respectifs de 5.77 (IC 95% 1.68-19.83), 3.55 (IC 95% 2.02-6.23) et 1.41 (IC 95% 1.12-1.78) [77].

Une étude longitudinale incluant 811 bébés nés extrêmement prématurés (<26 semaines de gestation) au Royaume-Uni et en Irlande (EPICure study) cherche à examiner l'association entre la naissance prématurée et le risque de TDAH chez les enfants. Cette investigation conclut que les enfants nés très prématurés sont jusqu'à 4 fois (IC 95% 1.50-13.0) plus à risque d'être diagnostiqué du TDAH à l'âge de 11 ans [78]. Le mécanisme d'association risque d'être lié à une déficience cognitive causée par la naissance prématurée et aux expériences traumatisantes précoces impactant le bébé et les parents. Ainsi, les auteurs recommandent le dépistage précoce des problèmes cognitifs et comportementaux pour identifier rapidement les personnes les plus à risque [78].

Plusieurs études épidémiologiques ont notamment indiqué une association entre le faible poids du bébé à la naissance et l'augmentation du risque de TDAH. Une étude américaine rapporte que les enfants ayant un faible poids à la naissance ( $\leq 2500$  g) sont jusqu'à 3 fois plus à risque d'être atteint du TDAH. Ces résultats sont compatibles avec les études précédentes. [79]. Szatmari et coll. et Botting et coll. ont respectivement retrouvé une augmentation de 3.8 et 3.7 du risque de TDAH chez les enfants nés avec un faible poids [80], [81]. Plus récemment, une méta-analyse évalue 89 études ( $n = 4\,645\,482$ ) et confirme

l'existence d'une association entre le faible poids à la naissance et le risque de TDAH ( $r = -0,15$ ,  $p < 0,001$ ) [82]. Le faible poids à la naissance est un facteur de risque pour le TDAH possiblement par l'intermédiaire de la perturbation des fonctions neuropsychologiques [83].

L'âge gestationnel à la naissance est fortement corrélé au poids à la naissance. Ainsi, il est important de prendre les deux facteurs en considération lors de l'évaluation d'une association avec d'autres issues [82]. Lors d'une étude longitudinale prospective de cohorte, 260 enfants nés très prématurés (<32 semaines) avec un très faible poids (<1500 grammes) et 299 enfants nés à terme sont suivis de la naissance jusqu'à l'âge adulte. Le but de l'étude est d'évaluer l'association entre la naissance prématurée et le faible poids avec le risque du TDAH à l'enfance et à l'âge adulte. Pour cela, les données concernant le diagnostic du TDAH sont prélevées à l'âge de 6, 8 et 26 ans. Les auteurs concluent que les individus nés très prématurés avec un très faible poids sont plus à risque d'avoir un diagnostic clinique du TDAH à l'enfance (RRa= 2.01, IC 95% 1.44-2.80) et à l'âge adulte (RRa= 3.29, IC 95% 1.39-7.81) comparativement aux individus nés à terme [84].

Récemment, une méta-analyse sur le sujet a été conduite par Franz et coll. [85], évaluant 12 études. Lors de cette analyse, il a été confirmé que les enfants prématurés ayant un faible poids à la naissance sont jusqu'à 3 fois plus à risque d'être atteint du TDAH (ORa= 3.04, IC 95% 2.19-4.21). Tel que démontré par Sucksdorff et coll. cette méta-analyse retrouve que plus le bébé est né prématuré et que son poids est faible à la naissance plus il est à risque d'avoir un diagnostic de TDAH pendant l'enfance. Ainsi, dans les cas moins extrêmes de prématurité et de faible poids à la naissance on retrouve une augmentation du risque de 2.25 fois (IC 95% 1.56-3.26) tandis que dans les cas plus extrêmes l'augmentation est de 4.05 fois (IC 95% 2.38-6.87) [85].

- **L'âge parental**

Plusieurs études ont rapporté que les problèmes d'attention sont plus fréquents chez les enfants de parents plus jeunes [86]–[88]. Une large étude finlandaise évalue l'association entre l'âge parental et le risque de TDAH chez les enfants ( $n=90,003$ ) au sein d'une étude

cas-témoin niché. À la suite de l'ajustement par plusieurs facteurs de risque, l'étude conclut une augmentation du risque de TDAH de 1.6 fois (ORa= 1.55, IC 95% 1.11-2.18) plus élevé lorsque le père de l'enfant est plus jeune que 20 ans comparativement aux pères âgés de 25 à 29 ans. Des résultats similaires sont observés chez les mères âgées de moins de 20 ans où le risque d'avoir un enfant atteint du TDAH était 1.4 fois (ORa= 1.41, IC 95% 1.15-1.72) plus élevées comparativement aux mères plus âgées (25 à 29 ans) [86].

Chang et coll. [87], évaluent notamment l'association entre l'âge maternel et le risque de développer le TDAH chez les enfants en Suède. L'étude utilise des données du registre national suédois de tous les enfants nés en Suède entre 1988 et 2003. Les auteurs concluent que les jeunes mères (< 20 ans) avaient 78% (IC 95% 1.72 -1.84) plus de chance d'avoir un enfant ayant le TDAH. L'étude effectue notamment une comparaison entre les cousins dans le but de prendre en considération les facteurs génétiques et familiaux partagés. L'analyse comparative entre cousins conclut que malgré une diminution de l'association, la tendance observée est maintenue avec une augmentation de 33% (IC 95% 1.18- 1.50) du risque du TDAH chez les enfants des jeunes mères [87].

Tel que mentionné précédemment, l'étiologie du TDAH est multiple et complexe. Le développement du TDAH serait associé à un jeune âge parental et maternel au moment de la naissance. L'hérédité est bien sûr un facteur important mais entre autres les enfants de jeunes parents sont plus susceptibles de subir des comportements parentaux négatifs. De plus, les jeunes mères sont plus susceptibles d'avoir des troubles de dépression et de fumer durant la grossesse comparativement aux mères plus âgées. [86]–[88].

- **Anxiété prénatale et chronique maternelle**

Plusieurs études populationnelles ont démontré une association entre l'état émotionnel et psychiatrique de la mère avant et pendant la grossesse et le risque de divers troubles chez leurs enfants incluant le TDAH [89]. Selon une étude prospective longitudinale aux Royaume-Uni incluant 7 448 enfants, il existe une association entre l'anxiété maternelle prénatale et les problèmes émotionnels et comportements chez leurs garçons (ORa= 2.14, IC 95% 1.48-3.10) et filles (ORa= 1.88, IC 95% 1.30-2.69) à l'âge de 4 ans [89].

Ensuite, lors d'une étude prospective examinant l'association entre l'anxiété maternelle prénatale et les fonctions cognitives chez 57 adolescents de 14 à 15 ans. Les adolescents des mères très anxieuses ont réagi de manière plus impulsive lors des tâches d'encodage. Ce qui signifie qu'ils répondaient plus rapidement et avaient plus d'erreurs comparativement aux adolescents des mères moins anxieuses. L'étude a notamment observé des scores plus bas lors des tests d'intelligence admis. De plus, les adolescents des mères anxieuses avaient des scores plus bas de 17% dans les deux volets du test d'intelligence (vocabulaire, construction de bloc) [90]. Des résultats similaires sont observés lors d'une étude australienne plus large. Celle-ci évalue l'association entre l'anxiété maternelle durant et après la grossesse et le risque de TDAH chez les enfants de 5 à 14 ans (n = 3,982). Après l'ajustement par l'âge maternel et le sexe de l'enfant, l'anxiété durant la grossesse est fortement associée aux problèmes d'attention chez les enfants (ORa= 3.65, IC 95% 2.19-6.07). L'étude évalue notamment l'association avec l'anxiété chronique maternelle et découvre aussi une forte association (ORa= 5.67, IC 95% 3.56-9.03) [91]. Selon certains auteurs, l'anxiété maternelle risque de modifier les paramètres du complexe hypothalamo-hypophysaire et du système nerveux autonome, impactant négativement le développement du cerveau du fœtus ce qui risque d'alterner le développement comportemental du bébé [89], [91].

- **Dépression prénatale et dépression chronique parentale**

De nombreuses études et revues ont démontré une association entre la dépression maternelle et un éventail d'impact négatif chez l'enfant aux niveaux comportementale et émotionnelle [92]–[95]. Une étude cas-témoin américaine démontre que dans l'année précédant l'accouchement, les mères ayant un enfant atteint du TDAH entre 2 et 11 ans étaient plus susceptibles d'être diagnostiquées d'anxiété (ORa= 1.37, IC 95% 1.05-1.78) et de dépression (ORa= 1.94, IC 95% 1.29-2.91) comparativement aux mères ayant un enfant non atteint du TDAH [94]. Cette association est à nouveau retrouvée dans une étude populationnelle finlandaise plus récente. Cette étude avait pour but d'évaluer l'association entre les symptômes dépressifs durant la grossesse et le risque de TDAH chez les enfants (n= 1,779). Les mères ayant des symptômes dépressifs élevés tout au long de la

grossesse ont démontré une association cliniquement significative avec les symptômes de TDAH observé chez les enfants de 3 à 6 ans (ORa= 2.80, IC 95% 2.20-3.57). De plus, l'étude conclut que l'association entre les symptômes dépressifs maternels pendant la grossesse et les symptômes de TDAH chez les enfants ne sont pas impactés par l'âge gestationnel [95].

Récemment dans une large étude populationnelle prospective, 708 515 enfants et leurs parents sont inclus à partir de la base de données du système national d'assurance maladie du Taïwan (*National Health Insurance Research Database* (NHIRD)) [92]. L'étude retrouve une association entre la dépression prénatale maternelle (HRa= 1.89, IC 95% 1.83-1.96) et paternelle (HRa= 1.45, IC 95% 1.38-1.52) avec le risque de TDAH chez les enfants. Les auteurs retrouvent notamment une association entre la dépression parentale avant et pendant la grossesse séparément avec le risque d'avoir un enfant atteint du TDAH. De plus, lorsque les deux parents sont atteints de la dépression on retrouve un effet additif du risque de TDAH chez les enfants. Ainsi, les résultats démontrent une augmentation jusqu'à 2 et 3 fois du risque de TDAH lorsque les deux parents avaient un diagnostic de dépression avant (HRa= 2.99, IC 95% 2.30-3.89) et pendant (HRa= 2.11, IC 95% 1.10-4.05) la grossesse respectivement. Finalement, l'étude démontre aussi que la dépression maternelle a un impact plus élevé sur le risque d'atteinte du TDAH chez l'enfant (HRa= 1.35, IC 95% 1.27-1.45) comparativement à la dépression paternelle [92].

- **Diabète gestationnel et chronique**

En 2016-2017, 7,2 % de la population du Québec est atteinte de diabète [96]. Plusieurs études réalisées sur les facteurs de risque de TDAH ont soulevé un lien important entre le diabète maternel et le TDAH [97]–[99]. Dans une large étude populationnelle au Danemark 983 680 individus sont suivis de 1995 à 2012 dans le but d'évaluer l'association entre plusieurs comorbidités maternelles et le risque du TDAH chez les enfants. Parmi ces comorbidités on retrouve le diabète du type 1 parentale. L'étude conclut que les enfants dont la mère ou le père sont atteints du diabète du type 1 sont plus à risque d'être atteint du TDAH avec des augmentations du risque respectif de 36% (IRR=1.36, IC 95% 1.17-1.56) et 21% (IRR= 1.21, IC 95% 1.07-1.37) [97].

Des résultats similaires sont retrouvés dans une étude rétrospective de cohorte suédoise, utilisant les données des registres nationaux. L'étude fournit des résultats ajustés pour un large éventail de facteurs de confusion potentielle associée à une incidence accrue de TDAH chez les enfants. Parmi ces variables, on retrouve le niveau d'éducation parentale, le recours aux prestations d'aide sociale, la présence de TDAH maternelle, le sexe de l'enfant, etc. Les auteurs concluent que le diabète du type 1 chez la mère augmente le risque de TDAH chez les enfants de 35% (IC 95% 1.18-1.55). Tandis que le diabète du type 1 chez le père augmente le risque de TDAH chez les enfants de 20% (IC 95% 1.03-1.41) [98].

Plusieurs études épidémiologiques ont examiné l'association entre le diabète maternel et le risque de TDAH chez les enfants selon une méta-analyse récente incluant toutes les études pertinentes sur le sujet jusqu'en janvier 2019 et cumulant 3 169 529 individus des 7 articles inclus. Les auteurs constatent que le diabète maternel pré-gestationnel augmentait le risque de TDAH chez les enfants de 44 % (IC 95% 1.32-1.57) [99].

- **Hypertension gestationnelle et chronique**

L'hypertension durant la grossesse affecte jusqu'à 7% des grossesses au Canada [100]. Les troubles hypertensifs de la grossesse sont parmi les complications prénatales les plus courantes et figurent parmi les causes fréquentes de morbidité et de mortalité maternelles et fœtales [101]. Plusieurs études épidémiologiques ont examiné l'association entre le risque de TDAH et l'hypertension maternelle. Lors d'une étude populationnelle de cohorte, Mann et coll. [102], analysent 84 721 enfants et mère dont les données sont extraites à partir des bases de données administratives américaines (Medicaid). Les auteurs montrent une association positive entre la prééclampsie et le TDAH (ORa= 1.19, IC 95% 1,07 -1,32) [102]. Silva et coll. [103], ont notamment trouvé des résultats similaires lors d'une étude populations. Leurs résultats sont ajustés pour plusieurs facteurs de confusion pertinents. Ils concluent que la prééclampsie augmente le risque de TDAH de 15% (IC 95% 1,03 -1,27) chez les garçons et 28% (IC 95% 1,05-1,56) chez les filles [103].

Maher et coll. [104], effectuent une méta-analyse regroupant toutes les études pertinentes sur l'association entre l'hypertension maternelle et le TDAH chez les enfants jusqu'en juin

2017. L'analyse inclut un total de 1 395 605 participants et rapporte un résultat ajusté de 1.29 (ORa= 1.29, IC 95% 1.22-1.36) [104]. Des résultats plus élevés sont observés dans une étude populationnelle longitudinale récente. L'étude inclut 13,192 enfants et conclut une association significative entre l'hypertension gestationnelle et le risque de TDAH chez les enfants avec un OR de 1.78 (IC 95% 1.03-3.07) [105]. Il est à noter que certaines études ont démontré l'absence d'association entre la prééclampsie et le risque de TDAH chez l'enfant. Gustafsson et coll. [88], notent la perte de l'association à la suite de l'ajustement par les facteurs de confusion dans les analyses multivariées. Amiri et coll. [106], ne trouvent aucune différence entre les enfants exposés à la prééclampsie et ceux non exposés ( $p=0.78$ ).

- **Tabagisme maternel**

Selon le dernier rapport de l'enquête nationale (The Maternity Experiences Survey (MES)) sur les grossesses des femmes canadiennes en 2005-2006, 10,5 % des femmes ont fumé quotidiennement ou occasionnellement au cours des trois derniers mois de la grossesse au Canada et la même tendance est observée au Québec pour cette période (10.9%) [107]. Le tabagisme durant la grossesse expose le fœtus à plusieurs produits chimiques, et est associé au risque de développer des problèmes neurodéveloppementaux et comportementaux [103], [108].

Trois méta-analyses sont retrouvées dans la littérature à ce sujet. He et coll. [109], conduisent une méta-analyse incluant uniquement les études de cohorte prospectives retracées jusqu'en juin 2016. 12 études découlent de cette recherche incluant 17 304 grossesses. L'analyse conclut une augmentation significative de 58% du risque de TDAH chez les enfants dont les mères avaient fumé durant la grossesse [109]. L'année suivante Dong et coll. [110], conduisent une seconde méta-analyse incluant toutes les études populationnelles et retrouvent 27 études. 21 études fournissent un estimé ajusté pour l'association entre le tabagisme durant la grossesse et le TDAH. L'estimé combiné et ajusté indique une augmentation de 56% (IC 95% 1.42 -1.73) du risque de TDAH. Dans le but d'évaluer la robustesse des résultats et d'élucider si l'association positive observée est causale ou causée par de la confusion résiduelle, les auteurs calculent un estimé incluant

uniquement les études ayant entre autres ajusté pour l'historique psychiatrique parental et le statut socio-économique, puisque ces variables ont été soulevées auparavant comme possiblement causale d'un biais de confusion. Six études sont combinées et démontrent la persistance d'une association positive (OR combiné= 1.78, IC 95% 1.27-2.51) [110].

La même année Huang et coll. [111], conduisent aussi une méta-analyse sur le même sujet. Celle-ci conclut que le tabagisme durant la grossesse augmente bel et bien le risque de TDAH chez les enfants (ORa= 1.60, CI 95% 1.45-1.76). De plus, les auteurs révèlent qu'il peut exister une relation dose-réponse entre le tabagisme pendant la grossesse et le risque de TDAH chez les enfants. Car, l'augmentation du risque observé était plus élevée chez les enfants dont les mères étaient des fumeuses accrues ( $\geq 10$  cigarettes/jour, OR combiné= 1.75, CI 95% 1.51-2.02) comparativement à celle qui fument occasionnellement ( $\leq 10$  cigarettes/jour, OR= 1.54, CI 95% 1.40-1.70) [111]. Une étude populationnelle cas témoin en Australie évalue l'association entre plusieurs facteurs de risque environnementaux avec le TDAH chez les enfants selon le sexe. Le tabagisme durant la grossesse démontre une forte association avec le risque de TDAH chez les garçons (ORa= 1.86, IC 95% 1.53-2.27) et les filles (ORa= 1.67, IC 95% 1.07-2.61) [103].

- **Consommation d'alcool**

Plusieurs études suggèrent une association entre la consommation d'alcool pendant la grossesse et l'augmentation du risque d'avoir un enfant atteint du TDAH [112]–[114]. La consommation excessive d'alcool à tout moment pendant la grossesse ou une consommation d'alcool faible à modérée lors de n'importe quels trimestres de la grossesse est associée à une augmentation du risque de TDAH chez l'enfant [112].

Deux méta-analyses sont disponibles dans la littérature regroupent toutes les études pertinentes sur cette association. La première conduite en 2009 par Gronimus et coll. [114], inclut 3 études et les résultats suggèrent que les enfants exposés à l'alcool durant la grossesse sont 2.33 fois plus à risque d'avoir le TDAH comparativement aux enfants non exposés (OR combiné= 2.33, IC 95% 1.18-4.61) [114]. Plus récemment en 2019, une seconde méta-analyse est conduite et les résultats de l'analyse suggèrent l'absence de l'augmentation du risque de TDAH chez les enfants dont les mères consommaient

$\leq 20$ g/semaine d'alcool (OR combiné= 1.01, IC 95% 0.68-1.49),  $\leq 50$ g/semaine d'alcool (OR combiné= 0.94, IC 95% 0.85-1.03) et  $\leq 70$ g/semaine d'alcool (OR combiné= 0.94, IC 95% 0.86-1.02) [115]. Les deux méta-analyses incluent respectivement 3 et 6 études avec de petites tailles d'échantillons, ainsi la puissance statistique risque d'être faible. Plus d'études sont nécessaires sur le sujet pour obtenir des résultats plus fiables et concluants. Des plus, parmi les études incluses, plusieurs démontrent des limites méthodologiques causant des biais de sélection et de rappel, ce qui met en question la fiabilité des résultats retrouvés.

Plus récemment, la plus large étude rétrospective populationnelle sur le sujet a été publiée. Cette étude évalue la consommation d'alcool lors de la grossesse recensée par le moyen de questionnaires auprès des mères de 13 004 enfants, 9 mois après l'accouchement. L'étude catégorise la consommation d'alcool en 3 catégories selon l'unité d'alcool consommé ; légère ( $\leq 3-7$  unités par semaine), modéré ( $\leq 8-14$  unités par semaine) et grave (plus de 14 unités par semaine ou occasion). À la suite de l'ajustement de l'estimé par divers facteurs de confusion importants, aucune association n'est observée pour les consommatrices d'alcool légère (ORa= 0.80, IC 95% 0.53-1.22) et modéré (ORa= 0.83, IC 95% 0.40-1.74). Une augmentation du risque de TDAH est observée dans le groupe des mères consommatrices d'alcool grave, mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif (ORa= 1.27, IC 95% 0.54-2.98). D'ailleurs en raison du nombre limité de cas dans cette tranche (consommation grave, n=611) les auteurs concluent qu'ils ne sont pas réellement en mesure d'exclure la possibilité d'une augmentation du risque de TDAH lié à une forte consommation d'alcool pendant la grossesse [113].

- **Obésité maternelle**

L'obésité maternelle pendant la grossesse est associée à diverses issues défavorables pour la mère et l'enfant, à la fois pendant la période périnatale et plus tard dans la vie. De nombreuses études suggèrent l'association entre l'obésité maternelle et les problèmes liés au système nerveux chez le fœtus et le nouveau-né [116]. Récemment, une méta-analyse inclut toutes les études retrouvées dans la littérature de haute qualité méthodologique évaluant l'association entre l'indice de masse corporelle (IMC) maternel avant la grossesse et le risque de TDAH chez les enfants et les adolescents. L'analyse inclut un total de 1 464

097 participants et les résultats retrouvés suggèrent l'existence d'une association entre les femmes en surpoids et le risque de TDAH chez les enfants (HRa= 1.27, IC 95% 1.17-1.37). L'association est plus sévère lorsque la femme est obèse (HRa= 1.65, IC 95% 1.55-1.76) [117]. Une étude cas-témoin américaine démontre notamment des résultats de tendance similaires lorsque l'obésité est définie avec un diagnostic spécifique d'obésité. L'étude conclut qu'au cours de l'année précédant la naissance de l'enfant à l'étude, les mères d'enfants atteints de TDAH étaient significativement plus susceptibles de recevoir un diagnostic d'obésité (ORa= 1.44, IC 95% 1.10-1.86) [94].

- **Consommation d'acide folique**

Il a été établi de manière concluante que la supplémentation en acide folique avant et pendant le début de la grossesse (jusqu'à 12 semaines de gestation) peut prévenir les anomalies du tube neural (ATN) [118]. Des études animales chez les souris ont aussi démontré qu'une carence en acide folique pendant la grossesse peut entraîner des problèmes de comportement. De plus, une relation dose-réponse entre l'apport d'acide folique pendant la grossesse et la sévérité de l'anxiété chez les souris est observé [119].

Dans une étude de cohorte prospective, les mesures sanguines de la concentration de l'acide folique au début et plus tard dans la grossesse (14 semaines) sont utilisées pour évaluer l'association entre l'apport en acide folique et l'hyperactivité chez les enfants. Les auteurs démontrent qu'une faible concentration d'acide folique en début de grossesse était associée à un risque élevé d'hyperactivité/problème d'attention chez les enfants. Toutefois, cette étude est limitée par la petite taille d'échantillon, et la possibilité d'un biais de confusion causée par des facteurs de confusion potentiels non pris en compte [120]. Cependant, un effet protecteur de la prise de supplément d'acide folique est retrouvé lors d'une étude danoise conduite par Virk et coll. [121], ces derniers évaluent l'association entre la prise de supplément d'acide folique avant la conception (4 semaines avant DPM) et en début de grossesse (8 semaines de gestation) et le risque d'avoir un enfant diagnostiqué du trouble hyperkinétique ou d'un enfant traité avec un médicament spécifique pour le TDAH à l'âge de 7 ans. La supplémentation précoce était associée à une réduction d'environ 30 % du risque de diagnostic du trouble hyperkinétique (HRa= 0,70,

IC 95% 0,52–0,96) et une réduction de 21% du risque d'avoir recourt aux traitements pharmacologiques pour le TDAH (HRa= 0,79, IC 95% 0,62 –0.98) [121].

- **Statut socio-économique**

De nombreuses études réalisées sur les facteurs de risque environnementaux du TDAH ont constaté une association importante entre le statut socio-économique (SSE) parental et le risque de TDAH chez les enfants [122]–[125]. Plusieurs variables définissent le SSE telles que le niveau d'éducation des parents, le revenu familial, l'usage des ressources d'aide sociale, le milieu d'habitation, l'état matrimonial, etc. Lors d'une large étude de cohorte nationale suédoise, les auteurs cherchent à déterminer dans quelle mesure les caractéristiques du SSE d'une famille prédisent le recourt au traitement du TDAH chez les écoliers suédois. Hjern et coll. [122], effectuent plusieurs modèles avec différents niveaux d'ajustement. Le modèle le plus ajusté prend en considération l'âge, le sexe de l'enfant, le lieu de résidence et les troubles addictifs ou psychiatriques paternels. L'analyse démontre une augmentation du risque quant à la médication pour le TDAH de 2.06 fois (IC 95% 1.92–2.21) plus élevé lorsque l'enfant est issu d'une famille bénéficiant de l'aide sociale. Le risque est 1.45 fois (IC 95% 1.38–1.52) plus élevé lorsque l'enfant est issu d'une famille monoparentale. Les auteurs observent un risque progressif entre le niveau d'éducation maternelle universitaire et l'augmentation du risque d'avoir des médicaments pour le TDAH chez les enfants avec des ORa de 2,20 (IC 95% 2.04–2.38), 1,74 (IC 95% 1.64–1.85) et 1,37 (IC 95% 1.28–1.47) par rapport 0-9, 10-12 et 13-14 ans d'enseignement [122]. Une étude américaine rapporte notamment que les enfants vivant dans des quartiers résidentiels à revenu élevé avaient une incidence plus élevée de TDAH diagnostiqué par un médecin [123]. Tandis qu'une autre étude de cohorte américaine confirme qu'un faible SSE familial est associée à une augmentation de plus de 2 fois du risque de TDAH chez les enfants âgés de 6 ans (OR=2,41, IC 95% 1,53- 3,79) [124].

Russell et coll. [125], effectuent une revue systématique examinant l'association entre le désavantage socio-économique des parents et le risque du TDAH chez les enfants. L'analyse conclut une association entre le niveau d'éducation maternelle et paternelle et le risque de TDAH chez leurs enfants. Ainsi les enfants des mères non diplômées étaient

presque deux fois plus susceptibles d'être atteints du TDAH, comparativement aux enfants des mères diplômés (ORa= 1.91, IC 95% 1.21–3.03). L'association est légèrement plus sévère pour les pères (ORa= 2.10, IC 95% 1.27–3.47). Les enfants issus de famille monoparentale étaient 1.85 fois (IC 95% 1.64–2.08) plus à risque d'avoir le TDAH comparativement à leurs pairs issus de familles biparentales [125]. De plus, les auteurs suggèrent que l'association entre le désavantage socio-économique et le TDAH est complexe et risque d'être influencée par d'autres facteurs coexistant avec le faible SSE.

- **Troubles thyroïdiens maternels**

L'hormone thyroïdienne est essentielle au développement neurologique optimal du fœtus. Cependant, la glande thyroïde fœtale n'est pas fonctionnelle avant la 12-14<sup>e</sup> semaine de gestation [126]. Ainsi, pendant cette période, le fœtus dépend uniquement de la thyroxine de la mère. Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour le développement du cerveau du fœtus. Par conséquent, il est plausible que l'insuffisance maternelle en hormones thyroïdiennes en particulier au début de la grossesse puisse nuire au développement neurologique du fœtus [127].

Dans une étude populationnelle de cohorte, l'association entre les fonctions thyroïdiennes maternelles et le comportement chez l'enfant est évaluée chez 3 736 mères-enfants. Des niveaux élevés de thyroïdostimuline (TSH) durant la grossesse sont liés à des scores élevés de problème d'attention et d'agressivité chez les enfants de 1 an et demi à 3 ans. Cela implique que le changement des niveaux de TSH maternelle peut affecter les enfants suite à la naissance [128]. Lors d'une large étude prospective populationnelle de cohorte (n= 857 014) l'association entre les fonctions thyroïdiennes maternelles et le risque d'avoir un enfant atteint du TDAH sont évaluées. Les fonctions thyroïdiennes sont mesurées selon le diagnostic ou les prescriptions hospitalières pour l'hyperthyroïdie ou hypothyroïdie maternelle. L'étude se concentre en particulier au moment d'identification d'une dysfonction thyroïdienne : avant ou après la naissance de l'enfant. Les auteurs concluent que l'hyperthyroïdie maternelle diagnostiquée et traitée pour la première fois après la naissance de l'enfant a augmenté le risque de TDAH chez l'enfant (HRa= 1,23, IC 95% 1,05-1,44). Tandis qu'aucune association n'est retrouvée lorsque la maladie maternelle est

diagnostiquée avant la naissance de l'enfant et qu'elle est donc probablement traitée. Andersen et coll. expliquent que les enfants nés de mères diagnostiqués et traités pour la première fois pour un dysfonctionnement thyroïdien après leur naissance peuvent avoir été exposés à des niveaux d'hormones thyroïdiennes maternelles anormales pendant la grossesse, ce qui risque d'avoir provoqué de troubles neurodéveloppementaux expliquant l'association observée [129]. Lors d'une étude cas-témoin danoise, évaluant l'association entre les niveaux de thyroxine et thyrotrophine en début de grossesse et le développement de troubles neurodéveloppementaux dont le TDAH. Le TDAH est défini comme étant au moins deux prescriptions remplies pour une médication du TDAH. Un échantillon sanguin est prélevé des mères participantes en début de grossesse (médiane= 9 semaines). L'étude retrouve qu'un faible taux de thyroxine était associé au développement du TDAH (HRa= 2,30, IC 95% 1,20-4,30) chez les filles, mais pas chez les garçons [130]. Ensuite, lors d'une méta-analyse récente, Drover et coll. concluent que selon les articles examinés une association entre la fonction thyroïdienne maternelle et le TDAH est fortement suggérée. Cependant, plus d'études à ce sujet sont nécessaires, dues à la grande variance au niveau du diagnostic des divers troubles thyroïdiens d'une étude à l'autre (niveau sérique, diagnostic clinique, prescription de médicaments, etc.) [127].

- **Asthme maternel**

Pendant la grossesse, il est important que l'asthme soit parfaitement contrôlé pour assurer une bonne oxygénation du fœtus. Il est plausible que l'exposition intra-utérine à l'asthme ou aux exacerbations de l'asthme augmente le risque du TDAH chez les enfants [27]. Cela est démontré lors d'une étude incluant 961 202 singletons nés vivant au Danemark entre 1997 et 2012. Les auteurs indiquent que l'asthme maternel durant la grossesse augmente de 41% le risque de TDAH chez les enfants qui y sont exposés (HRa= 1.41, IC 95% 1.36-1.46). Or, le traitement médicamenteux antiasthmatique prénatal n'a pas augmenté le risque de TDAH chez les enfants. Les auteurs rapportent que les enfants des mères souffrant d'exacerbations d'asthme avaient plus de risques d'avoir le TDAH comparativement aux enfants des mères asthmatiques sans exacerbations lorsque les exacerbations avaient lieu avant la grossesse (HRa= 1.12, IC 95% 1.00-1.25) et durant la grossesse (HRa= 1.21, IC 95% 1.00-1.47). De plus, le risque d'avoir un enfant atteint du

TDAH augmente de 13% lorsque le père était asthmatique (HR=1,13, IC 95% 1.08 -1.18). L'association avec l'asthme maternelle est plus forte suggérant que l'exposition intra-utérine pourrait jouer un rôle important [27]. Ensuite, 250 mères-enfants sont incluses dans une étude évaluant l'association entre l'atopie maternelle active prénatale et le risque du développement de symptômes de type TDAH. Les modèles ajustés démontrent une association significative entre l'atopie maternelle et l'augmentation des comportements liés au TDAH ( $\beta=3.32$ , IC 95% 0.33-6.32). Cette association est plus forte chez les filles par rapport aux garçons [131]. Le risque le plus élevé rapporté pour l'association entre l'asthme maternel et le risque de TDAH chez les enfants est rapporté par une étude cas-témoin nichée populationnelle Norvégienne. Celle-ci évalue le risque de TDAH chez l'enfant et une panoplie de maladies somatiques chroniques maternelles avec des composants immunitaires. Elle conclut que l'asthme maternel diagnostiqué avant ou durant la grossesse augmente de 50% le risque de TDAH chez les enfants (ORa= 1.50, IC 95% 1.40-1.60) [132].

- **Épilepsie**

Des études auparavant ont démontré une forte association entre l'épilepsie et le TDAH, mais le mécanisme de cette association reste inconnu. Au cours des dernières années, des facteurs génétiques spécifiques ont été identifiés en commun entre l'épilepsie et le TDAH [133]. À présent, plusieurs auteurs émettent l'hypothèse que les symptômes du TDAH et l'épilepsie puissent se regrouper dans les familles en raison de causes génétiques ou environnementales transmises de la mère à l'enfant [133], [134]. Par conséquent, lors d'une étude de cohorte populationnelle, Brikell et coll. [134], évaluent l'association entre l'épilepsie parentale et le risque de TDAH chez l'enfant. L'étude conclut une augmentation du risque de TDAH chez les enfants dont les mères sont atteintes d'épilepsie (ORa = 1.85, IC 95% 1.75-1.96). Une association positive a notamment été retrouvée lorsque le père est atteint d'épilepsie (ORa= 1.64, IC 95% 1.54-1.74) [134].

Environ 3 à 7 femmes enceintes sur 1 000 souffrent d'épilepsie [135]. Le traitement principal de l'épilepsie est la pharmacothérapie avec des médicaments antiépileptiques. Par conséquent, plusieurs études ont examiné l'association entre l'utilisation maternelle des

antiépileptiques pendant la grossesse et le risque de TDAH chez l'enfant. Kelsey et coll. [136], utilisent les données des registres suédois construisant ainsi la plus large étude sur le sujet à ce jour (n= 14,614). L'analyse conclut que la prise de médicaments antiépileptiques (acide valproïque) durant la grossesse augmente de 74% le risque de TDAH chez les enfants (HRa=1.74, IC 95% 1.28–2.38) [136].

- **Infection**

L'infection maternelle pendant la grossesse a été associée à un risque accru de TDAH chez les enfants. Cela est confirmé lors d'une large étude populationnelle de cohorte suédoise (n= 1 066 956). Après l'ajustement par plusieurs facteurs de confusion potentielle connus et important l'étude trouve que le risque de TDAH est doublé lorsque la mère a eu une infection durant la grossesse (bactérienne ou virale) nécessitant une hospitalisation (HRa= 2.31, IC 95% 2.04-2.61) [137]. Cependant, les auteurs retrouvent une atténuation du risque lors de l'analyse de fratrie. Suggérant que l'association risque d'être due à la confusion familiale non mesurée. Lors d'une autre étude, Mann et coll. [102], évaluent l'association entre une panoplie d'infection génito-urinaire maternelle et le risque de TDAH chez les enfants. L'infection génito-urinaire maternelle durant la grossesse était associée à une augmentation de 29% du risque de TDAH (ORa= 1.29, IC 95% 1.23-1.35). Plus spécifiquement, une association a été retrouvée avec les infections suivantes : la chlamydia/ urétrite non-gonocoque, la trichomonase, l'infection des voies urinaires et la candidose pendant la grossesse. [102].

- **Complications durant la grossesse ou l'accouchement**

Les conséquences à long terme des complications obstétricales sont généralement mal comprises, mais plusieurs chercheurs reconnaissent la possibilité d'une association entre les atteintes au cerveau de l'enfant lors des complications à l'accouchement et des effets à long terme sur la maturation de l'enfant. Getahun et coll. [138], s'intéressent à l'association entre les conditions ischémiques/hypoxiques et le risque de TDAH. L'association est évaluée lors d'une large étude cas-témoin (n=308 634) chez les enfants âgés de 5 à 11 ans en Californie. L'étude démontre une augmentation de 26% (IC 95% 1.13 -1.40) du risque de TDAH chez les enfants ayant subi de l'asphyxie à la naissance [138]. Getahun et coll.

identifient l'asphyxie fœtale à l'aide des codes diagnostic CIM-9. Tandis que dans une étude similaire, Mikkelsen et coll. [139], évaluent l'asphyxie à la naissance, grâce à la mesure du niveau de pH sanguin du cordon ombilical. Il retrouve notamment une association entre l'asphyxie (faible valeur de pH) et l'augmentation du risque de TDAH chez les enfants [139]. Par la suite, Getahun et coll. et Zhu et coll. [140], retrouvent une augmentation du risque de TDAH de 13 (IC 95% 1.08-1.19) et 10 % (IC 95% 1.06-1.15) respectivement lorsque le bébé est exposé à un prolapsus du cordon ombilical [138], [140] [103]. De plus, plusieurs études évaluent l'association entre la mal-présentation fœtale (Position de culasse ou transversale) et le risque de TDAH et retrouvent des résultats consistants indiquant une augmentation du risque de TDAH entre 13 et 17% [138], [140]. Silva et coll. [103], sont la seule étude ayant stratifié les résultats selon le sexe de l'enfant et retrouve un risque de TDAH chez les garçons (ORa=1.17, IC 95% 1.04 -1.31), mais pas chez les filles (ORa= 0.98, IC 95% 0.79-1.21) lorsque l'enfant a une mal-présentation.

**Tableau 1 : Facteurs de risque prénataux et périnataux du TDAH.**

Facteurs de risque	Estimé ajusté (RR/OR/HR), IC à 95%
<b>Facteurs de risque périnataux du TDAH</b>	
Sexe de l'enfant (Male)	ORa= 4.48 (4.40–5.30) [68]
Prématurité	<26 semaines de gestation ORa=4.3 (1.50-13.0) [78] 25 Semaines de gestation ORa= 5.77 (1.68-19.83) [77] 30 Semaines de gestation ORa= 3.55 (2.02-6.23) [77]
Faible poids à la naissance	ORa= 3.04 (2.19-4.21) [85] RRa= 2.01 (1.44-2.80) [84]
<b>Facteurs de risque prénataux du TDAH</b>	
<b>Caractéristiques maternelles</b>	
Âge parental	Père < 20 ans : ORa = 1.55 (1.11–2.18) [86] Mère < 20 ans : ORa = 1.41 (1.15–1.72) [86]
Statut socioéconomique (SSE)	Famille bénéficiant de l'aide sociale : ORa=2.06 (1.92–2.21) [122] Mère sans diplôme : ORa = 1.91 (1.21–3.03) [125] Famille monoparentale étaient ORa=1.85 fois (1.64–2.08) [125] SSE faibles : OR=2,41 (1,53- 3,79) [124]
<b>Comorbidités maternelles</b>	
Diabète chronique / gestationnel	IRRa=1.36 (1.17-1.56) [97] HRa=1.35 (1.18-1.55) [98] HRa=1.44 (1.32-1.57) [99]
Hypertension chronique / gestationnelle	ORa= 1.19, 95% IC 1,07-1,32 [102] Chez les garçons : ORa=1.15 (1,03-1,27) [102] Chez les filles : ORa=1.28 (1.05-1.56) [103] ORa= 1.29 (1.22-1.36) [104] ORa= 1.78 (1.03-3.07) [105]
Asthme	HRa= 1.41 (1.36-1.46) [141] ORa = 1.5 (1.40-1.60) [132]
Épilepsie	(ORa = 1.85 95% IC 1.75-1.96) [134] (HRa=1.74 95% IC 1.28–2.38) [136]
Obésité	Surpoids : HRa = 1.27 (1.17-1.37) [117] Obésité : HRa = 1.65 (1.55-1.76) [117] Obésité : ORa = 1.44 (1.10-1.86) [94]
Troubles thyroïdiens	Hyperthyroïdie : HRa= 1,23 (1,05-1,44) [129] Hypothyroïdie : HRa = 2,30 (1,20-4,30) [129]
Infection durant la grossesse	HRa= 2.31 (2.04-2.61) [137] ORa= 1.29 (1.23-1.35) [102]
<b>Troubles psychiatriques maternels</b>	
Dépression	Pendant la grossesse ORa= 2.80 (2.20-3.57) [95] Avant la grossesse : HRa= 2.99 (2.30-3.89) [92]

	Pendant la grossesse : HRa= 2.11(1.10-4.05) [92]
Anxiété	Chez les garçons : ORa = 2.14 (1.48 – 3.10) [89] Chez les filles : ORa = 1.88 (1.30 – 2.69) [89] Anxiété chronique ORa = 5.67 (3.56-9.03) [91] Anxiété durant la grossesse : ORa = 3.65 (2.19 – 6.07) [91]
<b>Style de vie maternel</b>	
Consommation / dépendance d'alcool	≤ 3-7 unités par semaine : Ra = 0.80, 95% IC 0.53-1.22 [113] ≤ 8-14 unités par semaine : ORa = 0.83, 95% IC 0.40-1.74 [113] > 14 unités par semaine : ORa = 1.27, 95% IC 0.54-2.98 [113]
Consommation / dépendance de tabac	ORa= 1.78 (1.27-2.51) [110] ORa=1.60 (1.45-1.76) [111] Chez les garçons : ORa= 1.86 (1.53-2.27) [103] Chez les filles ORa= 1.67 (1.07-2.61) [103]
<b>Complications durant la grossesse et l'accouchement</b>	Ischémie/Hypoxie : ORa= 1.26 (1.13-1.40) [138]  Prolapsus du cordon ombilical : ORa=1.13 (1.08-1.19) [138] ORa= 1.10 (1.06-1.15) [140]  Mal-Présentation : Présentation par le siège (Breech) Garçons : ORa= 1.17 (1.04-1.31) [103]  Présentation par le siège/ Position transversale ORa= 1.13 (1.05-1.23) [123]  Décollement du placenta ORa= 1.16 (0.96-1.42) [123]

## **2.4 Traitement du TDAH**

Il existe des lignes directrices spécifiques pour le traitement et la gestion du TDAH selon chaque pays. La présentation du TDAH peut changer avec le temps et nécessite souvent un suivi et un traitement à vie. La société canadienne de pédiatrie recommande l'adoption d'une approche de traitement progressive et multimodale qui combine des interventions de types pharmacologiques et non pharmacologiques [142]. Les études de recherche clinique et épidémiologique démontrent qu'une approche multimodale (incorporant des interventions psychosociales avec la médication) améliore non seulement les principaux symptômes du TDAH, mais aussi la qualité de vie globale [47].

### **2.4.1 Intervention non pharmacologique**

Parmi les interventions non pharmacologiques, on retrouve plusieurs interventions psychosociales appuyées par des données probantes telles que la psychoéducation, des formations sur les habiletés organisationnelles, des techniques de modification du comportement et des interventions informatisées pour améliorer les fonctions cognitives [142]. Les lignes directrices canadiennes actuelles recommandent l'inclusion d'interventions non pharmacologiques en première ligne dans le plan de traitement des enfants et des adolescents ayant un TDAH [142]. Pour les enfants atteints de TDAH âgés de moins de 6 ans, l'intervention psychosociale de première ligne ayant démontré une efficacité significative est l'entraînement aux habiletés parentales [143].

### **2.4.2 Intervention pharmacologique**

Le but principal des traitements pharmacologiques est de réduire les symptômes du TDAH et d'améliorer globalement le fonctionnement du patient [142]. L'intervention pharmacologique est recommandée lorsque les interventions psychologiques ont échoué ou ne sont pas disponibles [144], [145]. De plus, il est recommandé de toujours accompagner l'intervention pharmacologique avec une intervention non pharmacologique [47], [142]. De plus en plus, les enfants avec un TDAH reçoivent une médication, aux États-Unis, les enfants de 4 à 17 ans qui prennent une médication pour le TDAH sont passés de 4,8 % en 2007 à 6,1 % en 2011 [146]. Au Canada, des tendances similaires sont observées. Entre 2005 et 2015, la prévalence de la prescription des médicaments pour le

TDAH chez les enfants d'âge préscolaire ( $\leq 5$  ans) a été multipliée par 2,6. Tandis que chez les enfants d'âge scolaire (6-17 ans) elle a été multipliée par 2,5. Cette prévalence a presque quadruplé chez les adultes (18-65 ans) passant de 0.32% (IC 95% 0.29-0.36) à 1,29% (IC 95% 1.26-1.32) [147].

L'intervention pharmacologique se catégorise en deux types de médications ; les non-stimulants et les psychostimulants. La société canadienne de pédiatrie recommande l'initiation du traitement pharmacologique avec un stimulant (méthylphénidate et dextroamphétamine) [142]. Les stimulants démontrent une efficacité quant à l'amélioration des résultats cognitifs et psychosociaux [148], [149]. En effet, le médicament le plus couramment prescrit au Canada est le méthylphénidate, il représente 65 % de tous les médicaments prescrits pour le TDAH [147]. D'ailleurs, la prescription des psychostimulants est réservée aux enfants âgés de 6 ans et plus, car chez les enfants plus jeunes l'efficacité de ces médicaments est faible et Santé Canada n'approuve pas son utilisation [142]. Les médicaments non stimulants sont des interventions de deuxième intention pour le traitement du TDAH. Ils sont moins prescrits en raison de leur bas taux de réponse. Ils sont donc utilisés en cas d'échec de traitement avec un stimulant, une contre-indication ou intolérance pour un stimulant [150].

## **Chapitre 3 : Association entre le mode d'accouchement et le TDAH chez les enfants.**

L'accouchement par césarienne a été proposé comme étant un facteur de risque environnemental du développement de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques. Notre recherche littéraire a permis d'identifier 13 études (5 études cas-témoins ([88], [103], [151]–[153]) et 7 études de cohortes ([77], [154]–[159])) ayant examiné l'association entre la naissance par césarienne et le risque de TDAH chez l'enfant. Le tableau 2 présente un sommaire des caractéristiques et résultats de ces études.

Parmi les études retracées, il est possible de constater que 5 études ont fourni un seul estimé pour l'association entre la césarienne et le risque de TDAH ([151]–[154], [157]). Ces études n'ont pas fait la distinction entre les types de césariennes. La césarienne élective et la césarienne d'urgence ont des caractéristiques très différentes quant aux circonstances de leur occurrence. La césarienne élective est une procédure programmée à l'avance tandis que la césarienne d'urgence est souvent la conséquence d'une cascade de procédures en salle d'accouchement menant au besoin urgent d'une césarienne pour assurer le bien-être de l'enfant et de la mère. Puisque ces études n'ont pas fait la différence entre les types de césariennes, les résultats retrouvés s'étalent sur un large intervalle. Amiri et coll. [151] ont retrouvé que le risque de TDAH est triplé (OR=3.00, IC 95% 1.90-4.70) chez les enfants nés par césarienne tandis que Çak et coll. [154] ont retrouvé un effet protecteur de la césarienne (HR=0.87, IC 95% 0.25-3.03). Il est à noter que parmi les études retracées, celles-ci figurent parmi celles ayant la plus petite taille d'échantillon. De cette manière, ce type d'étude a une puissance statistique très faible donc la probabilité de détecter un effet statistiquement significatif est remise en question.

Cependant, malgré leur large échantillon, certains auteurs tels que Gustafsson et coll. [88], Silva et coll. [103], et Ketzner et coll. [153] n'ont pas (ou très peu) ajusté pour les facteurs de confusion potentielle. Ainsi, il n'est pas possible d'exclure le risque d'un biais de confusion dans les résultats retrouvés. De plus, comme présenté précédemment (section

2.3.1.1) les troubles psychiatriques maternels sont liés au développement du TDAH chez les enfants. Par contre, seulement cinq études ont ajusté pour les antécédents psychiatriques maternels [77], [155], [156], [158], [159]. Une étude danoise populationnelle a notamment montré que les femmes enceintes atteintes de TDAH avaient tendance à subir plus de césariennes [160]. Mais seulement deux études ont ajusté pour ce facteur. Tout d'abord, Ketzer et coll. [153] ont ajusté pour le diagnostic de TDAH maternel malgré qu'ils n'ont pas différencié les types de césariennes et ont conclu une augmentation de 30% (IC 95% 0.80-2.00) du risque de TDAH chez les enfants nés par césarienne. Tandis qu'Axelsson et coll. [158], ont ajusté pour l'historique de TDAH parental et ont retrouvé une augmentation de 11 % (IC 95% 1.05-1.17) du risque de TDAH pour l'accouchement par césarienne élective et 10 % (IC 95% 1.04-1.16) pour l'accouchement par césarienne d'urgence. Ensuite, récemment des résultats très similaires à ceux d'Axelsson et coll. sont à nouveau publiés par Zhang et coll. [159]. Ces auteurs conduisent une large étude (n=1 179 341) ajustée pour de nombreux facteurs de confusion et retrouvent le même résultat (HRa= 1.10, IC 95% 1.05-1.15) quant à l'accouchement par césarienne d'urgence. Cependant, ils retrouvent un risque plus élevé pour l'accouchement par césarienne élective (HRa= 1.17, IC 95% 1.12-1.23) comparativement à Axelsson et coll. [158].

Une méta-analyse publiée sur ce sujet en 2015 [161] a analysé uniquement 4 études observationnelles ([88], [103], [153], [154]) et a rapporté l'impossibilité de confirmer l'association entre l'accouchement par césarienne et le risque de TDAH (OR= 1.09, IC 95% 0.86-1.33). Depuis, plusieurs études ont apparues et en 2019 deux méta-analyses ont été publiées par Xu et coll. [162] et Zhang et coll. [7]. L'analyse de Xu et coll. [162] ayant inclus 9 études a conclu une augmentation de 14% (OR=1.14 IC 95% 1.11-1.17) du risque de TDAH chez les enfants nés par césarienne. Tandis que, Zhang et coll. [7] ayant utilisé des critères d'exclusion moins strictes réussit à inclure plus d'études (13 études) et retrouve une augmentation du risque de TDAH de 17% (OR=1.17 IC 95% 1.07-1.26). Xu et coll. furent notamment en mesure de stratifier l'analyse selon le type de césarienne et démontrèrent une augmentation du risque de TDAH de 15 (OR=1.15 IC 95% 1.11-1.19) et 13% (OR=1.13 IC 95% 1.13-1.17) pour la césarienne élective et la césarienne d'urgence respectivement [162]. Tandis que Zhang et coll. retrouvent une association combinée

moins sévère pour la césarienne élective (OR= 1.09, IC 95% 1.05-1.13) et celle d'urgence (OR= 1.12, IC 95% 1.09-1.16) avec le risque de TDAH chez les enfants [7].

L'utilisation de modèles de fratrie consiste à appairer les frères et sœurs issues d'une même famille lors de l'analyse. Cela est considéré comme un moyen supplémentaire pour contrôler les facteurs de confusion non mesurés qui sont partagés entre les frères et sœurs, tels que la génétique et l'environnement familial [163]. Ceci est particulièrement important pour les expositions pré-, péri- ou postnatales, et les résultats psychiatriques, car les deux sont susceptibles d'avoir une composante génétique, ce qui rend la causalité difficile à déterminer. Trois analyses de fratrie sont retrouvées dans la littérature [155], [158], [159]. Les trois études étaient en mesure de différencier les deux types de césariennes. Curran et coll. [155], (HR= 0.99, IC 95% 0.87-1.12) et Zhang et coll. [159], (HR= 0.92, IC 95% 0.81-1.06), concluent l'annulation de l'association entre l'accouchement par césarienne élective et le risque de TDAH dans les modèles de fraterie. Malgré une atténuation de l'estimé, Axelsson et coll. [158] concluent tous de même une augmentation de 3% (IC 95% 0.91-1.16) du risque de TDAH chez les enfants nés par césarienne élective. Les analyses de fratrie évaluent l'accouchement par césarienne d'urgence dans ces trois études [155], [158], [159] retrouvent une faible atténuation des estimés et ainsi une augmentation du risque de TDAH entre 7 et 13%.

Très peu d'études sont disponibles dans la littérature évaluant l'association entre l'accouchement vaginal assisté et le risque de TDAH chez les enfants. Silva et coll. [103] évaluent l'association entre l'accouchement assisté par ventouse ou par forceps stratifié selon le sexe uniquement lors des analyses partiellement ajustées (facteurs d'ajustement : année de naissance, SSE). De manière non significative l'accouchement vaginal assisté par ventouse augmente de 9% (IC 95% 0.93-1.27) le risque chez les filles uniquement (garçons, OR= 1.01, IC 95% 0.93-1.10). Tandis que l'accouchement vaginal assisté par forceps indique une augmentation non statistiquement significative de 8% (IC 95% 0.99-1.17) le risque chez les garçons uniquement (filles, OR= 1.01, IC 95% 0.86-1.19). [103] Les auteurs ont obtenu ces estimés avec un nombre limité de données, il serait intéressant d'évaluer si la significativité peut être obtenue avec davantage de données. Curran et coll.

[155] effectuent deux recherches similaires, l'une dans une cohorte suédoise où ils ont retrouvé une augmentation de 2% (IC 95% 0.98-1.06) du risque de TDAH chez les enfants. L'autre dans une cohorte anglaise où ils ont retrouvé un effet protecteur (HRa= 0.76, IC 95% 0.32-1.80) entre l'accouchement assisté et le risque de TDAH [156].

## **Chapitre 4: Question de recherche et objectifs**

### **4.1 Qualité méthodologique des études existantes**

La revue littéraire a permis d'évaluer les études épidémiologiques (Tableau 2) ayant examiné l'association entre le mode d'accouchement et le risque de TDAH chez les enfants. Les résultats retrouvés ne permettent pas de tirer une conclusion claire et nous avons constaté que de nombreuses études publiées ont des limites importantes. Tout d'abord, plusieurs études fournissent un estimé unique pour la césarienne et ne font pas la distinction entre la césarienne élective et d'urgence. Comme précédemment décrit la césarienne élective et la césarienne d'urgence sont deux procédures différentes et la distinction entre les deux est essentielle. D'autant plus qu'une différence significative du risque de TDAH chez les enfants est retrouvée dans les études ayant pris en compte le type de césarienne. Ensuite, nous avons observé des tailles d'échantillon petites dans plusieurs études. Cette limite affaiblit la puissance statistique et risque de diminuer la probabilité de détecter un estimé statistiquement significatif. Par la suite, certaines études ont fourni un estimé non ajusté tandis que d'autres ont ajusté pour un nombre limité de variables confondantes. En effet, plusieurs bases de données utilisées dans les études retracées n'avaient pas les données pour des variables confondantes importantes. En particulier les variables sur l'état psychiatrique maternel, certaines comorbidités maternelles (obésité, asthme, troubles thyroïdiens, etc.) et plusieurs variables du style de vie (tabagisme, alcoolisme, consommation d'acide folique, etc.). Les résultats de ces études risquent d'être biaisés dus à un biais de confusion.

### **4.2 Question de recherche et objectifs**

Ce mémoire a pour but d'étudier l'association entre divers modes d'accouchements et le risque de TDAH chez les enfants. Pour répondre à cet objectif, nous allons évaluer cette association pour l'accouchement par césarienne d'urgence, par césarienne élective et par voie vaginale assisté comparativement à l'accouchement par voie vaginale non assisté. De cette manière, notre étude vient combler le manque de données actuelles en distinguant les

modes d'accouchements. De plus, notre étude longitudinale évalue les grossesses et les enfants sur une période allant de 1998 à 2015 assurant ainsi 17 années de suivi et une grande taille d'échantillon. Notre objectif est de produire un résultat ajusté pour plusieurs facteurs de confusion important incluant les comorbidités, les troubles psychiatriques et le style de vie maternel ainsi que les variables concernant les complications durant la grossesse et l'accouchement et les facteurs de risque périnataux concernant l'enfant.

**Tableau 2. Sommaire des études évaluant l'association entre le mode d'accouchement et le risque de TDAH chez l'enfant.**

Source	Étude				Taille de l'étude	Identification du TDAH	Ajustement pour les facteurs de confusion	Estimé ajusté (OR, RR, HR) IC à 95%
	Pays	Période	Devis	Source des données				
<b>Amiri et coll., 2010 [151]</b>	Iran	2009	Cas-témoin	Institut hospitalier	330	DSM-IV-TR	n/a	OR= 3.00 (1.90 - 4.70)
<b>Gustafsson et coll., 2011 [88]</b>	Suède	1986–1996	Cas-témoin	Registre nationale (Registre médicale de naissance suédois et registre de diagnostic hospitalier)	32,012	DSM-III-R et DSM-IV	Sexe de l'enfant, année de naissance, âge maternelle, tabagisme maternelle	CSE: ORa=1.60 (0.85-3.03)  CSU: ORa=0.74(0.42-1.33)
<b>Halmoy et coll., 2011 [152]</b>	Norvège	1967-2005	Cas-témoin	Registre national (Registre médicale de naissance norvégien)	1,170,073	DSM-IV ou CIM-10	Année de naissance, parité, âge maternelle, niveau d'éducation maternelle, état civil de la mère	RRa= 1.30 (1.10-1.50)
<b>Ketzer et coll., 2012 [153]</b>	Brésil	2001-2007	Cas-témoin	Étude cas-témoin populationnelle et programme des	248	K-SADS-PL et DSM-IV	Quotient intellectuelle de l'enfant, TDAH maternelle, tabagisme maternelle (cigarette par jour durant la grossesse)	ORa=1.30 (0.80-2.00)

				consultations externes des patients TDAH de l'hôpital universitaire Rio Grande do Sol				
<b>Çak et coll., 2013 [154]</b>	Turquie	2003-2008	Cohorte	Institut hospitalier (Neonatal Intensive Care Unit (NICU))	106	DSM-IV et K-SADS-PL	n/a	HR=0.87 (0.25 - 3.03)
<b>Silva et coll., 2014 [103]</b>	Australie	1981-2003	Cas- témoin	Registres médicaux nationaux  (Notification to the Monitoring of Drugs of Dependence System (MODDS))	35,122	DSM-IV ou CIM-10	Ajustement partiel : Année de naissance, SSE. Ajustement total : État matrimonial, parité, tabagisme pendant la grossesse, menace d'avortement, menace de travail prématuré, infection des voies urinaires maternelles, pré-éclampsie, déclenchement du travail, augmentation du travail, détresse fœtale, prolapsus du cordon, Âge gestationnel, poids à la naissance, âge maternel,	<b>Ajustement partiel Garçons</b> AVA (ventouse) ORa= 1.01 (0.93- 1.10)  AVA (Forceps) ORa= 1.08 (0.99- 1.17)  CSE ORa=1.15 (1.06- 1.25)  CSU ORa=1.10 (1.01- 1.19)

							Score Apgar à 5 min, année de naissance et SSE.	<p><u>Filles</u> AVA (ventouse) ORa=1.09 (0.93-1.27)</p> <p>AVA (Forceps) ORa=1.01 (0.86-1.19)</p> <p>CSE ORa=1.17 (1.01-1.36)</p> <p>CSU ORa=1.03 (0.88-1.22)</p> <p><b>Ajustement total</b> <u>Garçons</u> CS= 0.99 (0.90-1.08)</p> <p><u>Filles</u> CS= 0.96 (0.81-1.15)</p>
<b>Curran et coll., 2016 [155]</b>	Suède	1990-2008	Cohorte	Registre national (Medical Birth Register, the National Patient	1,722,548	CIM-10 (F90, F98.8) ou prescription pour psychostimulant	Année de naissance, grand pour âge gestationnel, petit pour âge gestationnel, Sexe de l'enfant, âge gestationnel, Score Apgar 5min, âge maternel, tabagisme maternelle durant la	<p><b>Cohorte</b> AVA: HRa= 1.02 (0.98-1.06)</p> <p>CSE:</p>

				Register, Multi-generation Register)		(amphetamine, dexamphetamine, the noradrenergic reuptake inhibitor atomoxetine)	grossesse, ordre de naissance. Citoyenneté des parents, revenu familial, bénéficiaire de bien aide sociale, niveau d'éducation parentales. Historique parentale de dépression, bipolarité et trouble psychiatrique.	HRa= 1.15 (1.10 - 1.19) CSU: HRa= 1.16 (1.12 - 1.20) <b>Analyse de fratrie</b> AVA: HRa= 1.03 (0.92 - 1.14)  CSE: HRa= 0.99 (0.87 - 1.12)  CSU: HRa= 1.13 (1.00 - 1.27)
<b>Curran et al., 2016b [156]</b>	Royaume-Uni	2000-2002	Cohorte	Questionnaire	13,141	Questionnaire (The Millennium Cohort Study (MCS))	Petit pour âge gestationnel, âge gestationnel, premier né, sexe de l'enfant, hypertension maternelle, tabagisme maternelle durant la grossesse, saignement ou menace de fausse couche pendant la grossesse, dépression maternelle, IMC maternelle, niveau de pauvreté, ethnicité, âge	AVA: ORa= 0.76 (0.32, 1.80)  CSE: ORa=0.54 (0.18, 1.64)  CSU: ORa=1.28 (0.61, 2.66)

							maternelle, niveau d'éducation maternelle	
<b>Murray et coll., 2016 [157]</b>	Brésil (Pelotas) Royaume-Uni (ALSPAC)	Pelotas : 1991-1998 ALSPAC : 2004-2011	Cohorte	Entrevue et questionnaire	Pelotas : 3,509 ALSPAC : 6,849	Questionnaire (DAWBA)	n/a	Pelotas : HR= 0.79 (0.51-1.20)  ALSPAC : HR= 1.54 (0.94-2.52)
<b>Sucksdorff et coll., 2018 [77]</b>	Finlande	1991-2005	Cas-témoin	Registre national	49,533	CIM-9 ou CIM-10	Présentation fœtale, mode d'accouchement, induction du travail, score Apgar 5min, âge gestationnel, poids pour l'âge gestationnel, hypertension maternelle, âge maternelle, historique psychiatrique maternelle, abus de substance, tabagisme, SSE, parité.	CSE : ORa= 1.15 (1.05-1.26)  CSU : ORa= 1.07 (0.98-1.16)
<b>Axelsson et coll., 2019 [158]</b>	Denmark	1999-2014	Cohorte	Jumelage de plusieurs registres nationaux (Statistics Denmark, The Register of Medicinal Products Statistics, The Register of Causes of Death, The	671,592	CIM-8 (308.01) ou CIM-10 (F90, F988) ou ≥2 prescriptions pour médication du TDAH	Utilisation d'antibiotiques chez l'enfant, sexe de l'enfant, Score Apgar 5min, utilisation d'un ventilateur, asphyxie, mode d'accouchement, utilisation d'instrument lors de l'accouchement, induction du travail ou des contraction, âge maternelle, différence d'âge entre les parents, niveau d'éducation parentale, état matrimonial maternel,	CSE : HRa= 1.09 (0.97-1.124)  CSU : HRa= 1.03 (0.91-1.16)

				Psychiatric Central Research Register, The National Patient Registry, The Medical Birth Registry)			tabagisme maternelle, épilepsie parental, hypertension, diabète gestationnel, utilisation d'antibiotique ou infection durant la grossesse, historique TDAH parentale.	
<b>Zhang et coll., 2021 [159]</b>	Suède	1990-2003	Cohorte	Jumelage de plusieurs registres nationaux	1,179,341	CIM-9, CIM-10	Sexe de l'enfant, année de naissance, âge gestationnel, âge maternel, âge paternel, parité, niveau d'éducation maternel, tabagisme maternel, historique psychiatrique maternel et paternel, comorbidité maternel (hypertension, diabète, infection durant la grossesse), mal-présentation fœtale, large pour l'âge gestationnel, disproportion pelvienne, trouble du placenta, dystocie, échec de l'induction, détresse fœtale, hydramnios, oligohydramnios.	<p><b>Cohorte</b></p> <p>CSE : HRa= 1.17 (1.12-1.23)</p> <p>CSU : HRa= 1.10 (1.05-1.15)</p> <p><b>Analyse de fratrie</b></p> <p>CSE : HRa= 0.92 (0.81-1.06)</p> <p>CSU : HRa= 1.07 (0.95-1.20)</p>

**Abréviations** : TDAH=Trouble du déficit d'attention et/ou hyperactivité AV= Accouchement vaginale non assisté. AVA= Accouchement vaginale assisté. CSU= Accouchement césarienne d'urgence. CSE= Accouchement césarienne élective. HRa= Hazard Ratio ajusté. ORa= Odds Ration ajusté.

## **Chapitre 5 : Méthodologie**

### **5.1 Cohorte des grossesses du Québec (CGQ)**

La cohorte des grossesses du Québec (CGQ) est la source des données utilisée pour cette étude. Cette cohorte a été mise en place grâce au croisement de quatre bases de données médico-administratives du Québec. Les bases de données administratives québécoises jumelées sont le Régime d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), la Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (Med-Écho), les registres de naissances et décès de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) et du Ministère de l'Éducation, des Loisirs et des Sports du Québec (MELS) [164]. Cette cohorte de grossesse a été largement utilisée dans le passé lors de multiples études pharmacoépidémiologiques [165]–[168].

La CGQ est une cohorte populationnelle fournissant des informations collectées prospectivement sur toutes les grossesses du Québec entre le 1er janvier 1998 au 31 décembre 2015 chez les femmes bénéficiant de la couverture par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ pendant un minimum de 12 mois avant le premier jour des dernières menstruations et pendant toute la durée de la grossesse. Cette cohorte de grossesse inclut 262 125 femmes, 442 079 grossesses pour un total de 254 629 enfants.

#### **5.1.1 Source des données de la CGQ**

- **Base de données de la RAMQ**

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. L'assurance pharmaceutique couvre trois types d'individus, les prestataires de l'aide sociale, les employés qui n'ont pas d'assurance médicaments de leur employeur ou de l'employeur de leur conjoint et les personnes de 65 ans ou plus [164].

Dans l'étude présente, trois types de données utilisés proviennent de la RAMQ ; les données démographiques, les services médicaux et les données concernant les médicaments prescrits.

Les données démographiques de la RAMQ comprennent les renseignements sur l'âge, le sexe, les 3 derniers chiffres du code postal, la date du décès et la date de couverture par le régime d'assurance de médicaments.

Les données des services médicaux de la RAMQ comprennent les services de soins médicaux incluant, les caractéristiques du professionnel qui a rendu le service médical, le code d'acte, le code de service et le code diagnostique codé selon la 9e et 10e édition de la classification internationale des maladies (CIM-9, CIM-10). On retrouve aussi le type d'établissement dans lequel le service a été réalisé et les procédures thérapeutiques qui ont lieu.

Les données pharmaceutiques de la RAMQ comprennent les renseignements sur tous les médicaments prescrits et remplis, le médecin prescripteur, le pharmacien et la pharmacie où l'ordonnance a été servie, le nom du médicament, la posologie, la formulation, la quantité délivrée, la date et la durée de la prescription pour les personnes assurées par la RAMQ. De plus, les médicaments prescrits à l'hôpital ne sont pas pris en compte dans ce fichier. Les données concernant les médicaments prescrits de la RAMQ ont été validées et jugées fortement fiables [169].

- **Base de données de Med-Écho**

La base de données Med-Écho enregistre toutes les hospitalisations de soins de courte durée dans la province du Québec. Cela comprend la durée du séjour, la date d'entrée et de sortie et le type d'hôpital où le patient a séjourné. Ainsi que les services reçus durant ce séjour et les codes diagnostiques (principale et plusieurs secondaires) selon CIM-9 et CIM-10. Med-Écho comprend aussi la durée de gestation et le type de naissance (simple ou multiple).

Med-Écho fournit l'âge gestationnel exact à la fin de la grossesse, calculé à partir du premier jour de la dernière date de la période menstruelle jusqu'à la fin de la grossesse et est validée par une échographie. Les données concernant les diagnostics médicaux enregistrés dans Med-Écho ont été validées [170].

- **Base de données du ISQ**

L'ISQ fournit des informations démographiques sur la mère, le père et le bébé telles que la date et lieu de naissance, et lieu de résidence. On y retrouve notamment le poids à la naissance et l'âge gestationnel pour les nourrissons vivants et morts-nés. La validité et la précision des données de l'âge de gestation et du poids à la naissance de l'enfant ont été validées suite à la comparaison avec les données dans les dossiers médicaux qui sont l'étalon-or [171].

- **Base de données du MELS**

La base de données du MELS donne des informations sur l'utilisation des services spécialisés au niveau de l'école primaire tels que les services d'orthophoniste ou du psychoéducateur [164].

### **5.1.2 Création de la CGQ : Jumelage des bases de données**

La création de la CGQ a été effectuée par le jumelage des bases de données qui a été réalisé à l'aide d'un identifiant crypté unique du patient dans les bases de données de la RAMQ et de Med-Écho. Le jumelage des bases de données de la RAMQ, ISQ et MELS a été effectué à l'aide des dates de naissance, prénoms et noms de famille des mères et des bébés. Le lien des données mères-enfants était possible en utilisant un identifiant unique qui lie chaque bébé né au Québec à sa mère dans la base de données de la RAMQ [164].

Les femmes enceintes sont identifiées par une visite prénatale retrouvée dans la base de données de la RAMQ ou par une intervention médicale liée à la grossesse retrouvée dans la RAMQ ou Med-Écho telles qu'une échographie, une amniocentèse ou une intervention liée à un avortement planifié ou spontané ou un accouchement.

La CGQ, fait le suivi des femmes depuis le début de la grossesse défini comme étant le premier jour de la dernière période menstruelle confirmée par échographie, jusqu'à la fin de la grossesse définie comme étant le premier des événements suivants : avortement planifié ou spontané ou un accouchement. Par la suite, le statut du nouveau-né (mort-né ou vivant) est retrouvé dans la base de données de l'ISQ. Finalement, les femmes sont traitées

et suivies de manière prospective dans le cadre de la gestion habituelle des soins de santé pendant et après la grossesse, et les enfants sont également suivis après la naissance.

## **5.2 Méthodologie de l'article du mémoire de la maîtrise**

### **5.2.1 Titre d'article**

*Association between obstetric mode of delivery and the risk of attention deficit hyperactivity disorder in children.*

### **5.2.2 Devis de l'étude**

Le projet de recherche présenté dans ce mémoire est une étude de cohorte rétrospective populationnelle. Notre objectif principal dans cette étude est d'évaluer l'impact des divers modes d'accouchement sur le risque de TDAH chez l'enfant.

L'intervention d'intérêt à évaluer est le mode d'accouchement, ainsi le groupe contrôle dans cette situation sont les enfants nés d'un accouchement par voie vaginale non assisté. Ils sont comparés avec les enfants nés par d'autres interventions obstétriques : Voie vaginale assisté (ventouse et/ou forceps), césarienne élective ou césarienne d'urgence. L'issue d'intérêt est le TDAH chez les enfants. Toutes les données utilisées dans cette étude sont prises de la CGQ. Des modèles de régression à risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour estimer l'association entre le mode d'accouchement et le risque de TDAH chez les enfants. L'ajustement est notamment effectué pour les facteurs de confusion potentielle sélectionnée a priori à partir de la littérature disponible telle qu'énuméré au tableau 3.

### **5.2.3 La population à l'étude**

À partir de la CGQ, les participants qui remplissent les critères d'admissibilité ont été inclus dans la cohorte de notre étude. Les critères d'admissibilité ont été établis a priori. Parmi les critères d'inclusion on retrouve les nourrissons nés vivant singleton entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2015. Les mères de ces nourrissons étaient âgées entre 15 et 45 ans et devaient être couvertes par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ pendant au

moins 12 mois avant le dernier jour des menstruations et pendant la grossesse. Au Québec, les femmes de 15 à 45 ans bénéficient du régime public d'assurance médicament offert par la RAMQ représente environ 36% des femmes de la population. Ainsi, la population identifiée dans cette étude reflète la population des femmes québécoise couverte par le régime public d'assurance médicament. De plus, la CGQ contient des informations sur des diagnostics et la prise de certains médicaments 12 mois avant et durant la grossesse. Cela nous a permis d'identifier plusieurs variables maternelles qui opèrent comme des facteurs de confusion potentiels [164].

Les critères d'exclusion utilisés dans cette étude incluent toutes les grossesses se terminant par des fausses couches, des avortements planifiés ou des mortinaissances durant la période de l'étude. L'étude inclut uniquement les naissances singletons puisque les grossesses multiples et les jumeaux constituent un facteur de risque pour le TDAH [172]. De plus, les enfants issus de grossesses ayant été exposé à des tératogènes sont notamment exclues puisque l'exposition prénatale aux substances tératogènes augmente le risque de développer le TDAH [173].

#### **5.2.4 Définition de l'exposition**

Les enfants étaient considérées comme étant un cas s'ils avaient un diagnostic pour le TDAH ou une prescription remplie pour un médicament pour le TDAH pendant la période d'étude. Toutes les ordonnances de médicaments remplis pour le TDAH dans la CGQ utilisant les codes du système de classification anatomique thérapeutique chimique (Annexe). Les enfants étaient considérés comme des utilisateurs de médicaments pour le TDAH s'ils avaient au moins une prescription remplie de médicament pour le TDAH. Deux types de médicaments pour le TDAH ont été pris en considération : les psychostimulants (méthylphénidate, amphétamine, lisdexamfétamine et dexamphétamine) et les non-psychostimulants (atomoxétine, guanfacine). Le diagnostic de TDAH durant la période d'étude a été identifié selon les codes diagnostic correspondant : codes 314.0, 314.01, 314.9, 314.9 du CIM-9, et codes F90, F90.0, F90.1, F90.2, F90.8, F90.9d du CIM-10.

### **5.2.5 Définition de l'issue**

On retrouve deux principaux modes d'accouchement ; l'accouchement par voie vaginale où on retrouve l'accouchement par voie vaginale non assisté et assisté. La seconde voie d'accouchement est par césarienne où on retrouve la césarienne élective ou d'urgence. Plusieurs codes diagnostics ont été utilisés pour identifier l'accouchement par voie vaginale non assisté : les codes de CIM-9 et CIM-10, les codes du Canadian Classification of Health Interventions (CCI) et les codes de procédure : codes 650, V27.0, V27.9, V30.0, V30.1, V30.2, V39 du CIM-9 et codes Z37.0, Z37.9, Z38, Z38.1, Z38.2, O80.0, O80.8, O80.8, O80.9 du CIM-10. Le code 5.MD.51.^ du CCI et les codes de procédure 6903, 6097, 6950 et 6945. Les codes diagnostics pour l'accouchement par voie vaginale assisté sont les codes de CIM-9 (669.5), CIM-10 (O81), CCI (5.MD.53.^, 5.MD.54.^, 5.MD.55.^) et les codes de procédure (6929). Les codes diagnostics pour l'accouchement par césarienne élective sont les codes de CIM-9 (669.7), CIM-10 (Z38.01, O82), CCI (5.MD.60.^) et les codes de procédure (6912, 6913, 6946). Les accouchements identifiés simultanément comme un accouchement vaginal (assisté ou non assisté) et césarienne sont classés comme étant un accouchement par césarienne d'urgence. Autrement dit, il s'agit des accouchements débutant par une tentative échouée d'un accouchement par voie vaginale qui a mené à un accouchement par césarienne d'urgence.

### **5.2.6 Période de suivi**

Les enfants sont suivis à partir de leurs dates de naissance qui correspond à la date d'entrée dans la cohorte d'étude. Par la suite, ils sont suivis jusqu'à la date de l'événement (date index : diagnostic du TDAH ou première prescription remplie de médicaments pour le TDAH), la date de décès (censure), fin de la couverture de l'assurance médicale par la RAMQ (censure) ou à la fin de la période d'étude (censure : 31 décembre 2015), en fonction de la première occurrence.

### **5.2.7 Les variables potentiellement confondantes**

Les variables potentiellement confondantes ou les facteurs de risque du TDAH à prendre en considération lors des analyses de cette étude ont été sélectionnés a priori. Ces facteurs ont été sélectionnés suite à une revue de littérature scientifique décrite auparavant à la

section 2.3.1. Les données de ces variables ont été extraites des diverses bases de données de la CGQ. Le tableau 3 décrit les variables potentiellement confondantes prises en compte pour l'ajustement de notre résultat.

### **5.2.8 Les analyses statistiques**

Pour caractériser la population à l'étude, des analyses statistiques descriptives ont été utilisées. Les tests de Student et les tests de khi-carré ont été utilisés pour comparer, respectivement, les variables continues et les variables de nature catégorique. Tous les tests effectués étaient bilatéraux et la valeur de  $p < 0,05$  a été utilisée pour déterminer qu'un résultat est statistiquement significatif. L'ensemble d'analyse a été effectué à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc).

### **5.2.9 Analyse de sensibilité**

Plusieurs analyses de sensibilité ont été conduites dans le but de confirmer la robustesse de nos résultats. Tout d'abord, les enfants atteints du trouble du spectre de l'autisme (TSA) ont souvent une forme de TDAH [174], [175] et peuvent recevoir une prescription de médicaments contre le TDAH pour traiter ou atténuer les symptômes de l'inattention et d'hyperactivité [176], [177]. Dans le but d'accroître la validité de nos résultats, une analyse de sensibilité a été effectuée dans laquelle les enfants ayant eu un diagnostic de TSA sont exclus. Nous avons identifié tous les enfants ayant reçu au moins un diagnostic de TSA entre la date de naissance et la fin du suivi en utilisant le fichier des services médicaux de la RAMQ et les hospitalisations de Med-Écho. Le diagnostic de TSA a été identifié selon le code CIM-9 (299.0, 299.8, et 299.9) et CIM-10 (F48.0, F84.1, F84.5, F84.8, F48.9) correspondant.

Pour limiter l'influence d'un biais d'information non différentiel de notre issue d'intérêt et s'assurer de la robustesse de nos résultats nous avons uniquement inclus les enfants ayant obtenu un diagnostic de TDAH confirmé par un psychiatre ou un neurologue. Par la suite, le diagnostic du TDAH peut s'avérer difficile pendant l'enfance, car la plupart des enfants peuvent présenter des symptômes d'inattention et hyperactivité [178]. Ainsi, pour éviter un biais de mal-classification nous avons effectué une analyse de sensibilité où les enfants

étaient inclus dans l'étude à partir de l'âge de 3. Dans certains cas le diagnostic de TDAH est confirmé suite à l'atténuation des symptômes grâce à la prise de médicament TDAH. Si les symptômes persistent malgré une première médication il est possible que l'enfant ne soit pas atteint du TDAH, mais d'un autre trouble et le diagnostic est révisé. Pour éviter un biais causé par la mauvaise classification de ce cas de figure nous avons effectué une analyse de sensibilité dans laquelle on redéfinit notre issue comme étant au moins deux prescriptions d'une médication pour le TDAH ou un diagnostic. Par la suite, Silva et coll. [103], démontrent une différence au niveau de l'association entre l'accouchement par césarienne et le risque de TDAH chez les enfants selon le sexe. Ce fut la seule étude retrouvée dans la littérature qui a évalué le risque selon le sexe. Mais l'étude fournit uniquement un estimé combiné pour la césarienne. Notre étude possède un large échantillon permettant d'effectuer une analyse de sensibilité d'une cohorte stratifiée selon le sexe pour vérifier la différence de risque des deux types de césariennes selon le sexe.

Finalement, sachant que les femmes atteintes de maladies psychiatriques sont plus susceptibles de demander une césarienne [179]. De plus, une étude danoise populationnelle a montré que les femmes enceintes atteintes de TDAH avaient tendance à subir plus de césariennes [160]. Ainsi, nous avons effectué une analyse de sensibilité dans laquelle nous avons exclu les naissances de mères ayant un diagnostic de TDAH ou TSA.

#### **5.2.10 Les considérations éthiques**

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique à la recherche du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine et par la commission d'accès à l'information (CAI) du Québec.

**Tableau 3 : Description des variables potentiellement confondantes.**

Facteurs de risque	Description	Catégorie	CGQ (Source de donnée)
<b>Facteurs de risque prénataux du TDAH</b>			
<b>Caractéristiques maternelles</b>			
Âge maternel	Âge de la mère (années) au premier jour de grossesse	≤ 34 ans (Référence) 35-39 ≥ 40 ans	RAMQ
Lieu de résidence	Lieu de résidence au premier jour de grossesse en utilisant le code postale	Urbain (Référence) Rural	RAMQ/ISQ
Prestataire de l'aide financière de dernier recours	Prestataire de l'aide financière de dernier recours au premier jour de grossesse, selon le type du plan d'assurance-médicaments	Travailleuse (Référence) Adhérente	RAMQ
<b>Comorbidités maternelles</b>			
Diabète chronique / gestationnel	Au moins, un diagnostic de diabète chronique/gestationnel ou une prescription remplie pour les antidiabétiques enregistrés une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), Med-Écho
Hypertension chronique / gestationnelle	Au moins, un diagnostic d'hypertension chronique/gestationnelle ou une prescription remplie pour les médicaments antihypertenseurs	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), Med-Écho

	une année avant ou pendant la grossesse		
Asthme	Au moins, un diagnostic d'asthme ou une prescription remplie pour les médicaments pour l'asthme une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), Med-Écho
Épilepsie	Au moins, un diagnostic d'épilepsie ou une prescription remplie pour les médicaments (sauf : acétazolamide, clobazam, clonazépam) pour un antiépileptique une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), Med-Écho
Obésité	Au moins, un diagnostic d'obésité ou de surpoids une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), Med-Écho
Troubles thyroïdiens	Au moins, un diagnostic d'un trouble thyroïdien (hypo- et hyper-) ou une prescription remplie pour les médicaments de la maladie une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), Med-Écho
Acid folique	Prescription d'acide folique 6 mois avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques)
Infection durant la grossesse	Au moins, un diagnostic d'une infection pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho

<b>Troubles psychiatriques maternelles</b>			
Dépression et anxiété	Au moins, un diagnostic de dépression ou d'anxiété une année avant ou pendant la grossesse ou une prescription remplie (antidépresseur et antipsychotique) pour cette maladie une année avant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), Med-Écho
Autres troubles psychiatriques	Au moins, un diagnostic de troubles psychiatriques ou une prescription remplie pour ces maladies une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), Med-Écho
TDAH maternel	Au moins, un diagnostic de TDAH ou une prescription remplie pour les médicaments de TDAH avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), Med-Écho
<b>Style de vie maternel</b>			
Dépendance à l'alcool	Au moins, un diagnostic de dépendance, d'abus ou d'intoxication à l'alcool une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
Dépendance au tabac	Au moins, un diagnostic de dépendance, d'abus ou d'intoxication au tabac une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
Dépendance d'autres drogues	Au moins, un diagnostic de dépendance, d'abus ou d'intoxication de drogue une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho

Autres médicaments prescrits	Médicaments prescrits durant la grossesse (sauf les médicaments prescrits pour d'autres comorbidités dans ce tableau)	0 médicament (Référence) 1-2 médicaments ≥ 3 médicaments	RAMQ (services pharmaceutiques), Med-Écho
Suivi de grossesse : Visite obstétricienne	Visite chez l'obstétricien pour un suivi durant la grossesse (Obstétrique, gynécologie et médecine générale)	0 à 2 visites ≥ 3 visites (Référence)	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
Visite médecin généraliste	Visite chez le médecin généraliste une année avant et pendant la grossesse	0 Visite (Référence) 1-2 Visites ≥ 3 Visites	RAMQ (services médicaux, Med-Écho)
Visite médecin spécialisé	Nombre de spécialistes visité une année avant et pendant la grossesse (sauf obstétrique, gynécologie et médecine générale)	0 Visite (Référence) 1-2 Visites ≥ 3 Visites	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
Visite à l'urgence et hospitalisation	Visite au département de l'urgence ou hospitalisation une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
<b>Complications durant la grossesse et l'accouchement</b>			
Détresse fœtale	Au moins un diagnostic d'une détresse fœtale pendant l'accouchement	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
Malprésentation fœtale	Au moins un diagnostic d'un fœtus mal positionné durant l'accouchement	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
Travail bloqué	Au moins un diagnostic d'un travail bloqué durant l'accouchement	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho

Travail prolongé	Au moins un diagnostic de travail prolongé durant l'accouchement	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
Complication du cordon ombilical	Au moins un diagnostic d'une complication liée au cordon ombilical durant l'accouchement	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
Complications de la membrane	Au moins un diagnostic d'une complication liée à la membrane durant l'accouchement	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
Autres complications	Au moins un diagnostic d'une complication durant l'accouchement	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), Med-Écho
<b>Facteurs de risque périnataux du TDAH</b>			
Sexe de l'enfant	Le sexe de l'enfant	Féminin (référence) Masculin	ISQ/RAMQ
Prématurité	Semaine de gestation : Durée de gestation < 37 semaines considérée comme une naissance prématurée	Durée de gestation < 37 semaines Durée de gestation ≥ 37 semaines (Référence)	ISQ
Faible poids à la naissance	Poids à la naissance : poids à la naissance ≤ 2500g considéré comme faible poids à la naissance	Poids à la naissance ≤ 2500g Poids à la naissance > 2500g (Référence)	ISQ
Année de naissance	La date de naissance de l'enfant	Variable continue	ISQ/ RAMQ/ MED-ECHO

## **Chapitre 6 : Résultats - Manuscrit**

**Titre de l'article:** Association between obstetric mode of delivery and the risk of attention deficit hyperactivity disorder in children

Cet article a été soumis dans le journal American Journal of Obstetrics & Gynecology (AJOG).

Cet article est inclus dans le mémoire avec l'autorisation des co-auteurs.

## **Association between obstetric mode of delivery and the risk of attention deficit hyperactivity disorder in children**

Malika Ferroum<sup>a,b</sup>, Odile Sheehy<sup>b</sup>, Jin-Ping Zhao<sup>b</sup>, Anick Bérard<sup>1a,b,\*</sup>

a Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montréal, Québec, Canada

b Research Center, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

\* Corresponding author at: 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

### **Abstract**

**Background:** Cesarean rate are rapidly increasing across the world, and the association between neurodevelopmental disorders in children and cesarean section birth has been reported by several researchers.

**Objective:** We aimed to examine the association between different obstetric mode of delivery and the risk of attention deficit hyperactivity disorder.

**Study design:** Using data from the Quebec Pregnancy Cohort, we identified singleton liveborn covered by the provincial public drug insurance from 1998 to 2015. Mode of delivery was categorized into unassisted vaginal delivery, assisted vaginal delivery, elective cesarean section, and emergency cesarean section. Cases of attention deficit hyperactivity disorder were defined as having at least one diagnosis, or one prescription filled for attention deficit hyperactivity disorder medication. Cox proportional hazards regression models were used to estimate the association between mode of delivery and the risk of attention deficit hyperactivity disorder in children adjusted for potential confounders.

**Results:** Of the 229,816 eligible singletons, 72.9% were delivered through unassisted vaginal delivery, 5.9% through assisted vaginal delivery, 3.0% through elective cesarean section, and 19.5% through emergency cesarean section. The study identified 31,225 cases of ADHD (13.6%). Using unassisted vaginal delivery as reference, the adjusted hazard ratio was of 1.12 (95% confidence interval, 1.06-1.19; 1,284 exposed cases) for assisted vaginal delivery and 1.06 (95% confidence interval, 1.03 -1.10; 5,552 exposed cases) for emergency cesarean delivery. As for elective cesarean delivery the adjusted hazard ratio was of 0.96 (95% confidence interval, 1. 0.91-1.01; 1,486 exposed cases).

**Conclusion:** The findings suggest that assisted vaginal delivery and emergency cesarean section are associated with an increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, compared with unassisted vaginal delivery after adjusting for potential risk factors.

**Keywords:** assisted vaginal delivery; caesarean section; cesarean section; population-based; Quebec pregnancy cohort.

## **AJOG at a glance**

### **Why was this study conducted?**

Studies have shown an association between cesarean section (CS) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Given the rapid increase in the prevalence of CS worldwide and the limitations in these studies, we aimed to investigate the association between mode of delivery and the risk of ADHD in a large pregnancy cohort with 17 years of follow up.

### **Key findings**

Assisted vaginal delivery and emergency CS were associated with an increased risk of ADHD in children when compared to unassisted vaginal delivery.

### **What does it this add to what is known?**

As there is no association between ADHD and elective CS, in the presence of a medical indication, this procedure does not appear to significantly increase the risk of ADHD in children.

## **Main text**

### **1. Introduction**

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neurodevelopmental disorder in children.<sup>1</sup> ADHD manifests itself as inattention, hyperactivity, and impulsivity characteristics, resulting in functional impairment in academic, social, and family settings. In the United States, 9.4% of children between ages 2 to 17 have been diagnosed with ADHD.<sup>2</sup> In Canada, Vasiliadis et al. reported the highest increase in ADHD in the province of Quebec among the four provinces evaluated. In 2012, the prevalence was close to 3.5 times higher than the one observed in 1999, with the respective prevalence of 3.73% and 1.08%.<sup>3</sup> Although ADHD etiology remains unclear, twin studies have demonstrated ADHD as a highly heritable condition.<sup>4</sup> Environmental factors and mechanisms play a role in the etiology and can be closely intertwined with those genetic risks.<sup>5</sup>

The rate of cesarean section (CS) is increasing rapidly worldwide.<sup>6</sup> In Canada, the rate of CS has increased from 18.7 % in 1997 to 29.4 % in 2018.<sup>7</sup> These rates surpass the recommended rate of 10 to 15% established by the World Health Organization.<sup>8</sup> The growing rates of CS are raising concerns regarding the subsequent health consequences in women and children.<sup>9</sup> Studies have shown an association between CS and adverse health outcomes in offspring such as obesity,<sup>10</sup> type 1 diabetes,<sup>11</sup> asthma,<sup>12</sup> and allergies.<sup>13</sup> An increased risk of neurodevelopmental diseases in offspring has also been observed. In a meta-analysis by Curran et al. CS increased the risk of autism spectrum disorders (ASD) by 23% compared to vaginal delivery (VD).<sup>14</sup> In another meta-analysis, Xu et al. suggested CS to be associated with a 14% increase in the risk of ADHD when compared to VD.<sup>15</sup> In current literature we found a lack of control of important confounders such as maternal ADHD history, delivery complications, and health care usage variables. Moreover, several studies had relatively small sample sizes, and did not distinguish between emergency and elective CS, nor unassisted and assisted VD.<sup>14,15</sup>

In this longitudinal population-based cohort, we aimed to examine the association between obstetric mode of delivery, specifically CS, and the risk of ADHD in offspring while

controlling for several important potential confounders. We distinguished between types of CS and VD as they often have different clinical circumstances and indications.<sup>16,17</sup>

## **2. Materials and Methods**

### **2.1. Setting and study population**

Study data were obtained from the Quebec Pregnancy Cohort (QPC), which is a longitudinal population-based cohort with prospectively collected data on all pregnancies covered by the public prescription drug insurance plan between January 1, 1998, and December 31, 2015, in the Canadian province, Quebec. Individual information related to all pregnant women and children is obtained from province-wide databases and is linked by a unique personal identifier. The QPC links four administrative databases: *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ), which includes medical (diagnoses, procedures, indicators of socio-economic status) and pharmaceutical data (drug name, start date, dosage, duration); *Maintenance et exploitation de données pour l'étude de la clientèle hospitalière* (MedEcho), which includes the hospitalizations data (diagnoses, procedures, gestational age, birth weight); the Quebec Statistics database (ISQ), which includes sociodemographic information as well as birth and death registers; and the Ministry of Education (MELS), which includes diagnosis for student with reduced mobilities or severe behavior disorders.<sup>18</sup> The RAMQ medication database in the QPC represents 36% of women between 15-45 years of age.<sup>19</sup>

The first day of the last menstrual period (LMP) is defined as the first day of gestation using the gestational age which was validated using ultrasound measures from patient charts.<sup>20</sup> All pregnancies were prospectively followed up 1 year before the LMP, during pregnancy, and until December 2015. Data on mothers and children following the end of pregnancy were also collected. The QPC is thoroughly described in Bérard and Sheehy.<sup>18</sup>

In this study, we identified all singleton liveborn, whose mothers were covered by the RAMQ drug plan for at least 12 months before LMP and during pregnancy. Multiple pregnancies were excluded as they are associated with increased risk of ADHD.<sup>21</sup> Pregnancies exposed to known teratogens were also excluded since prenatal exposure to teratogenic substances increases the risk of developing ADHD.<sup>22</sup> The cohort entry date was defined as the child date of birth.

The study was approved by the Sainte-Justine's Hospital Ethics Committee. The Quebec "*Commission d'accès à l'information*" authorized database linkages.

### **2.2 Exposure**

Mode of delivery was identified from the RAMQ and MedEcho databases and defined as unassisted VD (UVD), assisted VD (AVD), elective CS, and emergency CS. AVD being the VD assisted with forceps or vacuum to deliver. Emergency CS was defined as CS after the attempt to deliver vaginally. UVD was used as a reference. We identified the mode of delivery using the ninth and tenth editions of the International Classification of Diseases (ICD-9, ICD-10) alongside the Canadian Classification of Health Interventions (CCI) and the physician-based procedure codes (Supplemental Table 1).

### **2.3 Outcome and follow-up**

ADHD was identified from the RAMQ and MedEcho databases as having at least one diagnostic or one prescription filled for ADHD medication (Supplemental Table 2), whichever occurred first. The diagnostics were identified using ICD-9 (314.0, 314.01, 314.8, and 314.9) or ICD-10 (F90, F90.1, F90.2, F90.8, and F90.9) (Supplemental Table 4). This study followed infants from birth until the first diagnosis or filled prescription of ADHD, death, end of the public drug insurance coverage, or end of the study (December 31, 2015), whichever occurred first. Data on prescription fillings have been validated and compared to maternal reports in the QPC; the positive predictive value of prescription drug data was  $\geq 87\%$  (95%CI: 70%-100%) and the negative predictive value was  $\geq 92\%$  (95%CI: 86%-98%).<sup>23</sup>

### **2.4 Covariates**

Multiple potential confounders were selected a priori based on their association with mode of delivery or ADHD from previous literature: (1) infant characteristics including child sex, birth year (calendar year), low birth weight (LBW  $\leq 2500$  g), and preterm birth ( $\leq 37$  Weeks); (2) mother sociodemographic characteristics including maternal age, area of residence (urban or rural), and health insurance status (welfare recipients or worker); (3) maternal comorbidities including chronic/gestational diabetes, chronic/gestational hypertension, asthma, epilepsy, obesity, thyroid disorder, we also included the use of folic acid and diagnosis of infection during pregnancy; (4) mother psychiatric conditions including depression, mood, and anxiety disorders, maternal ADHD, and other psychiatric disorders; (5) mother lifestyle and healthcare usage variables included dependence and abuse of tobacco, alcohol, and other drugs; (6) maternal healthcare usage including obstetrician pregnancy follow up, number of medications used during the pregnancy, number of visits to general practitioner (GP), number of different specialist practitioner visited, and hospitalization or emergency department visits; and (7) pregnancy, delivery and labor complications variables including fetal distress, fetal malpresentation, obstructed, and prolonged labor, umbilical and membrane cord complications, and other complications (Supplemental Table 4).

Maternal covariables were identified 12 months before the LMD and during pregnancy unless otherwise specified. They were defined as one medical service claim or hospitalization using the corresponding code per the ICD-9/ICD-10 or one filled prescription of the corresponding medication (Supplemental Table 5).

### **2.5 Statistical analysis**

We conducted the descriptive analysis to compare the cohort population characteristics with respect of the mode of delivery using the t-tests or the  $\chi^2$  tests for the continuous variables and the categorical variables, respectively. In the main analysis and the sensitivity analyses, crude (HR) and adjusted hazard ratios (aHR) with their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using the Cox proportional hazards regression models.

## 2.6 Sensitivity analyses

Various sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of our results: (1) restricting the study population to children who never had an ASD diagnosis, as they show high concurrent comorbidity with ADHD, while sharing many common symptoms;<sup>24</sup> (2) including only children who had an ADHD diagnosis confirmed by a psychiatrist or a neurologist regardless of ADHD prescriptions filled; (3) considering only children who were diagnosed with ADHD at 3 years and older regardless of ADHD prescriptions filled; (4) including only children who had  $\geq 2$  ADHD prescription fillings regardless of ADHD diagnosis; (5) to assess the sex differences, we stratified the analyses according to the sex of the child; and (6) excluding mothers with a diagnosis of ASD or a diagnosis and/or prescription of ADHD.

The adjusted models for both the main cohort and the sensitivity analysis were adjusted for the variable previously listed. Statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute Inc. Version 9.4).

## 3. Results

Of the 229,816 eligible liveborn singletons, over the quarter (77.5%) were delivered vaginally and among them 7.6% needed assistance. A total of 51,736 neonates were delivered through CS; 86.5% undergoing emergency CS, and 13.5% elective CS (Figure 1). Overall, CS had a prevalence of 22.5%, the increasing rate from 1998 to 2015 is illustrated in figure 2 with the rates of ADHD for the same period.

Overall, the study identified 31,225 cases of ADHD (13.6%), the mean age at first ADHD diagnosis was 7.98 years old (median, 8.00). Several cases were recorded with both ADHD diagnosis and medication (n=13,599 (43.6%)). However, 5,344 (17.1%) cases had only the medication and 12,282 (39.3%) only the diagnosis. Mothers who delivered through CS were older and had more comorbidities such as diabetes, hypertension, and asthma compared to mother who had a VD. Those mothers also had more health services utilization in the year before and during their pregnancies. Mother delivering through AVD and emergency CS had a higher prevalence of pregnancy and delivery complications. While children born through elective CS were more likely to be preterm and have LBW. (Table 1) The mean follow-up time across exposure groups is presented in the supplement (Supplemental Table 6).

In the main adjusted analysis, AVD (aHR 1.12, 95% CI, 1.06-1.19; 1,284 exposed cases) and emergency CS (aHR 1.06, 95% CI, 1.03-1.10; 5,552 exposed cases) showed a statistically significant association with the risk of ADHD. No association between elective CS and the risk of ADHD was observed (aHR 0.96, 95% CI, 0.91-1.01; 1,486 exposed cases), compared with UVD.

Overall, sensitivity analysis results remained largely unchanged. In the analyses excluding children diagnosed before 3 years of age, a very slight increase (2%) of the ADHD risk (aHR 0.98 (95% CI, 0.92-1.03)) was observed in offspring born via elective CS but this finding did not reach statistical significance (Supplemental Table 7)

In the sensitivity analysis restricting the study population to children with a confirmed diagnosis by a psychiatrist or a neurologist, children born via emergency CS were significantly associated with the highest observed association compared to the main cohort (aHR 1.08 (95% CI, 1.04-1.12)) (Supplemental Table 8).

Finally, the sensitivity analyses stratified by the sex of the child, the results showed that girls had a 11% higher risk of ADHD than boys when born via AVD with respective aHR of 1.19 (95% CI, 1.07-1.32) and 1.08 (95% CI, 1.01-1.15). The protective association of the elective CS birth was attenuated in girls (aHR 1.03 95% CI, 0.94-1.13) and elevated in boys (aHR=0.94 95% CI, 0.88-1.01) compared to the main analyses. While birth via emergency CS showed higher risk of ADHD in boys, (aHR 1.09 95% CI, 1.05-1.13) and lowest in girls (aHR 1.03 95% CI, 0.98-1.10). (Figure 3).

## **Comment**

### **Principal findings**

This study examined the association between mode of delivery and the risk of ADHD in a population-based cohort. After adjusting for a large number of known confounders, both AVD and emergency CS were significantly associated with an increase in the risk of ADHD in offspring compared with those born via UVD. (Table 2). These results were further confirmed in the sensitivity analysis where we observed mostly unchanged findings across delivery modes. The most significant changes were observed when the cohort was stratified by the child's sex.

### **Results in context**

Our findings are in line with previous studies conducted on the association between CS and ADHD. In Axelsson et al., researchers found an increased risk of ADHD in offspring born with CS, as the aHR were 1.10 (95% CI, 1.04-1.16) for elective CS and 1.11 (95% CI, 1.05-1.17) for emergency CS. The authors conducted a matched-sibling analysis as well where an attenuation of the aHR was observed with 1.03 and 1.09 for elective CS (95% CI, 1.04-1.16) and emergency CS (95% CI, 1.04-1.16) respectively compared to VD.<sup>25</sup> Similarly, Curran et al., also conducted a matched-sibling analysis where once more an attenuation of the risk was observed resulting in an aHR of 0.99 for elective CS (95% CI, 0.87-1.12) and 1.13 for emergency CS (95% CI, 1.00-1.27).<sup>26</sup> Although these risks are higher than the one in our study, similar trends are observed. In the full sibling analysis of the most recent study assessing the association of CS and ADHD a protective effect for elective CS (aHR=0.92 95% CI, 0.81-1.06) and a 7% increased risk of ADHD for emergency CS (95% CI, 0.95-1.20) were observed, these results are highly comparable to the results of our overall cohort.<sup>27</sup>

Sibling comparison designs are used in order to adjust associations for unmeasured confounding from factors shared by siblings such as genetic and environmental factors or any other known or unknown shared variables.<sup>28</sup> Considering how our study adjusted for a large of important potential confounders like mother comorbidities such as diabetes, hypertension and obesity, and how we also took into consideration maternal history of ADHD and mother's healthcare utilization, these variables were not available in the studies mentioned above. This could possibly explain the similarity of our main results to the

matched-sibling analysis results in previous studies. Moreover, the most recent meta-analysis evaluating the association between CS and ADHD found that studies have overestimated CS risk for ADHD by omitting control for important confounders such as maternal psychiatric disorders, maternal ADHD, and other important maternal comorbidities.<sup>29</sup>

Previous studies have suggested that ADHD has an underlying genetic component,<sup>30</sup> and maternal ADHD have been associated with an increased risk of ADHD in children.<sup>31,32</sup> Therefore, in our study, maternal ADHD history was an important confounder included to address genetic predisposition of ADHD. Moreover, mother with ADHD also tend to undergo more CS.<sup>33</sup> Maternal psychiatric disorders also must be considered when studying behavior and psychological development in children since these factors can be related to ADHD development in children.<sup>34</sup> To our knowledge, Axelsson et al., was the only study that included parental ADHD history; however, they did not include any other variable concerning maternal depression or other psychiatric disorders.<sup>25</sup>

The available literature on the association between AVD and ADHD is limited, Curran et al., studied the association in two separate studies, in the British cohort a protective effect was found (aHR=0.76 95% CI, 0.32-1.80),<sup>35</sup> and in the Swedish cohort the risk of ADHD was 3% higher in children born via AVD (95% CI, 0.92-1.14).<sup>26</sup> The second study method was more comparable to our study as it was larger than the British study and used data obtained from national registers instead of self-reporting.

### **Clinical Implications and biological plausibility**

The mechanisms explaining how mode of delivery can impact neonate neurodevelopment have yet to be elucidated. The most commonly proposed mechanism is the alteration of microbial colonization in infant. Children born vaginally acquire initial colonization of skin and gut from maternal vaginal microbiota, while children born with CS have an initial microbiota similar to the mother skin microbiota and hospital surfaces.<sup>36</sup> The mode of delivery is an important factor that affects the composition of the gut microbiota throughout the neonatal period, and into infancy, and could affect the child developmental through the gut-brain axis disturbing the neurodevelopment.<sup>37,38</sup> Another primary mechanism is the alteration of hormonal levels and stress response associated with labor and VD.<sup>39,40</sup> During VD and throughout labor, the fetus experiences considerable physical forces and a surge of stress hormones concentrations.

Elective CS is carried out before the onset of labor therefore, the fetus is delivered much rapidly and doesn't experience the propulsive contraction, nor the elevation of stress hormones.<sup>40</sup> This results in the alteration of the stress response in children born via CS compared to those born vaginally and is hypothesized to have an effect on neonatal outcomes.<sup>36,41</sup> These theories are most likely not applicable to explain our results, because emergency CS occurs after trial of VD and possibly after the failed attempt of AVD, therefore the baby would have been through the physical forces and contractile pressures, and possibly in contact with the birth canal, and therefore exposed to the mother microbiota. This indicates that the association between emergency CS and ADHD may be owing to unmeasured confounders that are specific to the setting of this delivery mode.

### **Research Implications**

To address the confounding by indication, we included pregnancy, delivery, and labor complications variables that may lead to an increased risk or indication to CS delivery. Despite that, we cannot rule out completely the possibility of a confounding by indication knowing how complicated and different the trajectory leading to emergency CS and AVD is for each delivery.

A potential way to ameliorate current practices is to increase efforts to reduce CS rates. Currently, the society of obstetricians and gynecologists of Canada (SOGC) are encouraging safe and effective AVD to decrease the rate of CS.<sup>42</sup> However, safe, and effective AVD requires expertise and extensive training and therefore a further exploration of the specific clinical settings of AVD and emergency CS is needed.

### **Strengths and limitations**

Our study was conducted in a large longitudinal population-based cohort, allowing for a large sample size. The QPC uses multiple administrative databases, including detailed information on exposure, outcomes, and potential confounders. The use of administrative databases allows to limit the recall and selection biases. Moreover, the QPC data on filled prescriptions,<sup>23</sup> gestation age,<sup>43</sup> and birth weight<sup>43</sup> have been validated. We were also able to control for many potential confounders such as maternal ADHD which was not available in previous investigations. We also adjusted for pregnancy, birth, and labor complications to minimize confounding by indication. Furthermore, we confirmed the robustness of our findings in various sensitivity analyses.

Despite several strengths, our study has some limitation. Information on paternal characteristics were not available in our cohort, which may have caused residual confusion. Our study did not have information on the maternal consumption of alcohol, tobacco, other drugs, and folic acid. To minimize the residual confusion created by the absence of those variables, we used proxies such as abuse and dependence of alcohol, tobacco, and other drugs. As for the intake of folic acid, we did not have over-the-counter folic acid use, but we were able to identify mothers who had a prescription of folic acid and used that as our proxy.

Since the ADHD diagnoses in the QPC are not validated, we also included the use of indication-specific medication for ADHD to determine the outcome status of offspring. To ensure the lack of misclassification bias in the outcome status, we conducted multiple sensitivity analyses, including only children whom ADHD diagnosis was made by a psychiatrist or a neurologist, regardless of ADHD medication use. In another sensitivity analysis, we only included children with  $\geq 2$  filled ADHD prescription filings, in order to exclude the children who had only one prescription as part of the diagnosis process. Sensitivity analyses results were overall consistent with the main analysis results. Moreover, our team has previously showed that prescription claims database in the Quebec province may represent one of the most accurate sources of medication dispensed.<sup>23,44,45</sup> In our cohort, most mother and children are of lower socioeconomic status insured by the RAMQ for their medication which can influence the generalizability of this study, but this

does not affect the internal validity of our results. However, a study showed that these women and children are comparable to the general population of Quebec when it comes to comorbidities and healthcare utilization.<sup>46</sup> Lastly, generalizability may only be applicable in countries with similar guideline, where most CS are performed in the presence of medical indications due to the highly fluctuant CS rate between countries.<sup>47</sup>

### **Conclusion**

Our findings suggest that emergency CS and AVD are associated with a statistically significant increased risk of ADHD in children compared to VD. Using the overall rate of ADHD of 13.6% observed in this study, emergency CS will increase the risk of ADHD to 14.4% and AVD will increase the risk of ADHD to 15.2%. The association with emergency CS or AVD may possibly be due to residual confounding by indication, therefore understanding the potential mechanisms and clinical setting of emergency CS is important.

### **References:**

- 1- Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):162-70. doi: 10.1002/mrdd.10036. PMID: 12216060.
- 2- Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, Holbrook JR, Kogan MD, Blumberg SJ. Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2018;47(2):199-212. doi:10.1080/15374416.2017.1417860
- 3- Vasiliadis HM, Diallo FB, Rochette L, 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):818-826. doi:10.1177/0706743717714468
- 4- Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010;33(1):159-180. doi:10.1016/j.psc.2009.12.004
- 5- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD?. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(1):3-16. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x
- 6- Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health.* 2021 Jun;6(6):e005671. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005671. PMID: 34130991; PMCID: PMC8208001.
- 7- Canadian institute for health information (CIHI). Health indicators interactive tool. Geography:Canada, Data year:All years, characteristics:Caesarean section. Date of last access:27 April 2021.
- 8- WHO, HRP.WHO statement on caesarean section rates.2015;8.WHO/RHR/15.02.
- 9- Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, Gibbons D, Kelly NM, Kennedy HP, Kidanto H, Taylor P, Temmerman M. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet.* 2018 Oct 13;392(10155):1349-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31930-5. PMID: 30322585.
- 10- Li HT, Zhou YB, Liu JM. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(7):893-899. doi:10.1038/ijo.2012.195

- 11- Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;51(5):726-735. doi:10.1007/s00125-008-0941-z
- 12- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629-633. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x
- 13- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):634-642. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
- 14- Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, et al. Research review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(5):500-508. doi:10.1111/jcpp.12351
- 15- Xu LL, Zhang X, Zhou GL, Jiang CM, Jiang HY, Zhou YY. Meta-analysis found that studies may have overestimated Caesarean section risks for attention-deficit hyperactivity disorder by ignoring confounding factors. *Acta Paediatr*. 2020;109(2):258-265. doi:10.1111/apa.14994
- 16- Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1466-1472. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x
- 17- Ali UA, Norwitz ER. Vacuum-assisted vaginal delivery. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(1):5-17.
- 18- Bérard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2014;9(4):e93870. Published 2014 Apr 4. doi:10.1371/journal.pone.0093870
- 19- Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Rapport d'études et de statistiques. 2015; [https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF\\_DifsnInfoStats/CDF1\\_CnsullInfoStats/CNC\\_iut/DifsnInfoStats.aspx?ETAPE\\_COUR=2&LANGUE=fr-CA](https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsullInfoStats/CNC_iut/DifsnInfoStats.aspx?ETAPE_COUR=2&LANGUE=fr-CA). Accessed July 28, 2018. doi
- 20- 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):345-353. doi:10.1002/pds.1558
- 21- McDougall MR, Hay DA, Bennett KS. Having a co-twin with attention-deficit hyperactivity disorder. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9(1):148-154. doi:10.1375/183242706776403118
- 22- de Zeeuw P, Zwart F, Schrama R, van Engeland H, Durston S. Prenatal exposure to cigarette smoke or alcohol and cerebellum volume in attention-deficit/hyperactivity disorder and typical development. *Transl Psychiatry*. 2012;2(3):e84. Published 2012 Mar 6. doi:10.1038/tp.2012.12
- 23- 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 Res*. 2017;109(6):423-31. doi:10.1002/bdra.23604.
- 24- Lau-Zhu A, Fritz A, McLoughlin G. Overlaps and distinctions between attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in young adulthood: Systematic review and guiding framework for EEG-imaging research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;96:93-115. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.10.009

- 25- Axelsson PB, Clausen TD, Petersen AH, et al. Investigating the effects of cesarean delivery and antibiotic use in early childhood on risk of later attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(2):151-159. doi:10.1111/jcpp.12961
- 26- Curran EA, Khashan AS, Dalman C, et al. Obstetric mode of delivery and attention-deficit/hyperactivity disorder: a sibling-matched study. *Int J Epidemiol*. 2016;45(2):532-542. doi:10.1093/ije/dyw001
- 27-Zhang T, Brander G, Mantel Ä, et al. Assessment of Cesarean Delivery and Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Children of a Population-Based Swedish Birth Cohort. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210837. Published 2021 Mar 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0837
- 28- Frisell T, Öberg S, Kuja-Halkola R, Sjölander A. Sibling comparison designs: bias from non-shared confounders and measurement error. *Epidemiology*. 2012;23(5):713-720. doi:10.1097/EDE.0b013e31825fa230
- 29- Xu LL, Zhang X, Zhou GL, Jiang CM, Jiang HY, Zhou YY. Meta-analysis found that studies may have overestimated Caesarean section risks for attention-deficit hyperactivity disorder by ignoring confounding factors. *Acta Paediatr*. 2020;109(2):258-265. doi:10.1111/apa.14994
- 30- Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol*. 2000;18(1):1-16. doi:10.1002/(SICI)1098-2272(200001)18:1<1::AID-GEPI1>3.0.CO;2-X
- 31- 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.
- 32- 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.
- 33- 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):526-533
- 34- Jiang HY, Peng CT, Zhang X, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the children: a meta-analysis of cohort studies. *BJOG*. 2018;125(9):1077-1084.
- 35-Curran EA, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Kearney PM, Khashan AS. Obstetrical Mode of Delivery and Childhood Behavior and Psychological Development in a British Cohort. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(2):603-614. doi:10.1007/s10803-015-2616-1
- 36- Tribe RM, Taylor PD, Kelly NM, Rees D, Sandall J, Kennedy HP. Parturition and the perinatal period: can mode of delivery impact on the future health of the neonate?. *J Physiol*. 2018;596(23):5709-5722. doi:10.1113/JP275429
- 37- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015;125(3):926-938. doi:10.1172/JCI76304
- 38- Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav*. 2014;13(1):69-86. doi:10.1111/gbb.12109

- 39- Lagercrantz H. The good stress of being born. *Acta Paediatr.* 2016;105(12):1413-1416. doi:10.1111/apa.13615
- 40- McCallie KR, Gaikwad NW, Castillo Cuadrado ME, et al. Skin-to-skin contact after birth and the natural course of neurosteroid levels in healthy term newborns. *J Perinatol.* 2017;37(5):591-595. doi:10.1038/jp.2016.268
- 41- Chiş A, Vulturar R, Andreica S, Prodan A, Miu AC. Behavioral and cortisol responses to stress in newborn infants: Effects of mode of delivery. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;86:203-208. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.09.024
- 42- Hobson S, Cassell K, Windrim R, Cargill Y. No. 381-Assisted Vaginal Birth. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(6):870-882. doi:10.1016/j.jogc.2018.10.020
- 43- 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
- 44- Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA.* 1998;279(18):1458-1462. doi:10.1001/jama.279.18.1458
- 45- 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):33-36. doi:10.1002/(SICI)1096-9926(199907)60:1<33::AID-TERA9>3.0.CO;2-X
- 46- Berard, A., Lacasse, A., 2009. Validity of perinatal pharmacoepi- demiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 16 (2), e360–e369.
- 47- Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet.* 2018;392(10155):1341-1348. doi:10.1016/S0140-6736(18)31928-7

**Table 1: Characteristics of the study population according to each mode of delivery.**

Study characteristics	Unassisted vaginal delivery n = 164,619 (71.6%) <sup>a</sup>	Assisted vaginal delivery n= 13,461 (5.9%)	Elective cesarean delivery n = 6,967 (3.0%)	Emergency cesarean delivery n = 44,769 (19.5%)	P value
Outcome: Attention deficit hyperactivity disorder					
Infant ADHD	22,903 (13.9)	1,284 (9.5)	1,486 (21.3)	5,552 (12.4)	<.0001
Infant characteristics					
Infant sex (Male)	82,981 (50.4)	7,524 (55.9)	3,716 (53.3)	23,886 (53.4)	<.0001
Low birth weight ( $\leq$ 2500 g)	7,724 (4.7)	515 (3.8)	1,313 (18.9)	3,740 (8.4)	<.0001
Preterm birth ( $\leq$ 37 Weeks)	10,089 (6.1)	600 (4.5)	1,564 (22.5)	4,382 (9.8)	<.0001
Mother characteristics					
Maternal age (years), mean ( $\pm$ SD)	27.9 ( $\pm$ 5.5)	28.0 ( $\pm$ 5.5)	29.4 ( $\pm$ 5.7)	29.5 ( $\pm$ 5.7)	
< 18	2,413 (1.5)	195 (1.5)	66 (1.0)	343 (0.8)	
18-24	46,286 (28.1)	3,696 (27.5)	1,486 (21.3)	9,088 (20.3)	<.0001
25-34	94,493 (57.4)	7,816 (58.1)	3,969 (57.0)	25,981 (58.0)	
$\geq$ 35	21,427 (13.0)	1,754 (13.0)	1,446 (20.8)	9,357 (20.9)	
Welfare recipient	39,135 (23.8)	2,292 (17.0)	1,521 (21.8)	9,799 (21.9)	<.0001
Rural dweller	28,810 (17.5)	2,351 (17.5)	1,359 (19.5)	7,476 (16.7)	0.005
Maternal comorbidities in the year prior to or during the pregnancy					
Chronic or gestational diabetes	10,995 (6.7)	967 (7.2)	615 (8.8)	4,625 (10.3)	<.0001
Chronic or gestational hypertension	12,067 (7.3)	1,190 (8.8)	1,090 (15.7)	5,417 (12.1)	<.0001
Asthma	25,649 (15.6)	1,984 (14.7)	1,240 (17.8)	7,571 (16.9)	<.0001
Epilepsy	2,519 (1.5)	160 (1.2)	177 (2.5)	739 (1.7)	<.0001
Obesity	1,260 (0.8)	88 (0.7)	131 (1.9)	729 (1.6)	<.0001
Thyroid disorders	9,603 (5.8)	1000 (7.4)	363 (5.2)	3,342 (7.5)	<.0001
Folic acid <sup>b</sup>	6,024 (3.7)	751 (5.6)	283 (4.1)	2,679 (6.0)	<.0001
Maternal infection during pregnancy	39,243 (23.8)	2,548 (18.9)	2,201 (31.6)	10,711 (23.9)	<.0001
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy					
Depression and mood anxiety disorder	26,211 (15.9)	2,294 (17.0)	1,203 (17.3)	7,843 (17.5)	<.0001
Other psychiatric disorders <sup>c</sup>	6,062 (3.7)	536 (4.0)	255 (3.7)	1,803 (4.0)	<.0001
Mother history of ADHD <sup>d</sup>	456 (0.3)	77 (0.6)	6 (0.1)	152 (0.3)	0.002
Maternal lifestyle in the year prior to or during the pregnancy					
Alcohol dependence	654 (0.4)	38 (0.3)	26 (0.4)	175 (0.4)	<.0001
Tobacco dependence	5,456 (3.3)	448 (3.3)	203 (2.9)	1,441 (3.2)	<.0001
Other drugs dependence	1,649 (1.0)	174 (1.3)	65 (0.9)	478 (1.1)	<.0001
No. of other medications used during pregnancy <sup>e</sup>					
0	59,501 (36.1)	4,838 (35.9)	2,526 (36.3)	15,260 (34.1)	
1-2	63,334 (38.5)	4,937 (36.7)	2,584 (37.1)	15,757 (35.2)	<.0001
$\geq$ 3	41,784 (25.4)	3,686 (27.4)	1,857 (26.7)	13,752 (30.7)	
Health care usage					
Pregnancy follow-up: obstetrician visit					
$\geq$ 3	102,415 (62.2)	7,355 (54.6)	5,597 (80.3)	33,956 (75.9)	<.0001
General practitioner visits in the year prior to or during pregnancy					
0	102,997 (62.6)	11,289 (83.9)	1,162 (16.7)	34,056 (76.1)	
1-2	8,475 (5.2)	71 (0.53)	773 (11.1)	1,452 (3.2)	<.0001
$\geq$ 3	53,147 (32.3)	2,101 (15.6)	5,032 (72.2)	9,261 (20.7)	

No. different specialist practitioner visits in the year prior to or during pregnancy					
0	2,780 (1.7)	226 (1.7)	11 (0.2)	482 (1.1)	
1-2	95,019 (57.7)	7,637 (56.7)	2,422 (34.8)	19,872 (44.4)	<.0001
≥ 3	66,820 (40.6)	5,598 (41.6)	4,534 (65.1)	24,415 (54.5)	
ED visit or hospitalization	42,683 (25.9)	4,109 (30.5)	338 (4.9)	14,016 (31.3)	<.0001
Pregnancy, delivery and labor complications					
Fetal distress	4,435 (2.7)	1,004 (7.5)	409 (5.9)	3,083 (6.9)	<.0001
Fetus malpresentation	5,132 (3.1)	765 (5.7)	770 (11.1)	9,588 (21.4)	<.0001
Obstructed labor	4,275 (2.6)	1,087 (8.1)	18 (0.3)	1,729 (3.9)	<.0001
Prolonged labor	10,504 (6.4)	2,228 (16.6)	834 (12.0)	9,299 (20.8)	<.0001
Umbilical cord complications	38,111 (23.2)	3,304 (24.5)	225 (3.2)	7,745 (17.3)	<.0001
Membrane complications	31,603 (19.2)	3,928 (29.2)	592 (8.5)	10,523 (23.5)	<.0001
Other complications <sup>f</sup>	80,966 (49.2)	10,198 (75.8)	407 (5.8)	13,108 (29.3)	<.0001

Abbreviations: ADHD, Attention deficit hyperactivity disorder; SD, standard deviation; 1DG, first day of gestation.

<sup>a</sup> Values represent the number (percentage) unless otherwise indicated.

<sup>b</sup> Folic acid usage 6 months before or during pregnancy.

<sup>c</sup> Schizophrenia, 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.

<sup>d</sup> Maternal ADHD was identified as one diagnosis using the ICD-9/ICD-10 or one prescription filled for ADHD medications identified using Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System codes (Supplement Table 2 and Table 3).

<sup>e</sup> Number of other medications used during pregnancy other than medication used to assess maternal comorbidities

<sup>f</sup> List of other complications in supplement Table 4

**Table 2: The association between mode of delivery and attention deficit hyperactivity disorder**

Variables	Infants N= 229,816	Infants with ADHD N= 31,225 (13.6%)	ADHD follow- up no. of person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Exposure: Mode of delivery					
Unassisted vaginal delivery	164,619	22,903	181,879.0	Ref.	Ref.
Assisted vaginal delivery	13,461	1,284	9,445.7	1.29 (1.22, 1.36)	1.12 (1.06, 1.19)
Elective cesarean delivery	6,967	1,486	13,095.9	0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.91, 1.01)
Emergency cesarean delivery	44,769	5,552	40,432.9	1.17 (1.13, 1.20)	1.06 (1.03, 1.10)
Infant characteristics					
Infant sex (Male)	118,107	20,837	160,029.9	1.90 (1.86, 1.95)	1.89 (1.85, 1.94)
Low birth weight ( $\leq 2500$ g)	13,292	2,527	18,314.2	1.24 (1.19, 1.29)	1.28 (1.21, 1.34)
Preterm birth ( $\leq 37$ Weeks)	16,635	3,018	22,492.8	1.18 (1.14, 1.22)	1.06 (1.01, 1.11)
Calendar time (Year)	NA	NA	NA	1.05 (1.04, 1.05)	1.07 (1.06, 1.08)
Mother characteristics					
Age at the first day of gestation (year)					
< 18	3,017	785	6,226.9	Ref.	Ref.
18-24	60,556	11,850	93,654.5	1.25 (1.17, 1.35)	1.23 (1.15, 1.33)
25-34	132,259	15,679	122,989.9	1.05 (0.98, 1.13)	0.97 (0.90, 1.04)
$\geq 35$	33,984	2,911	21,982.2	0.76 (0.71, 0.83)	0.71 (0.66, 0.77)
Welfare recipient	52,747	10,429	77,870.1	1.71 (1.67, 1.76)	1.79 (1.75, 1.84)
Rural dweller	39,996	5,609	45,150.4	1.15 (1.12, 1.18)	1.04 (1.01, 1.08)
Maternal comorbidities in the year prior to or during the pregnancy					
Chronic or gestational diabetes	17,202	1,894	13,343.1	1.01 (0.96, 1.06)	1.00 (0.95, 1.05)
Chronic or gestational hypertension	19,764	3,208	24,297.6	1.24 (1.19, 1.28)	1.14 (1.10, 1.19)
Asthma	36,444	7,327	56,208.7	1.28 (1.25, 1.32)	1.19 (1.16, 1.23)
Epilepsy	3,595	903	6,968.6	1.20 (1.13, 1.29)	1.07 (1.00, 1.14)
Obesity	2,208	466	3,507.6	1.22 (1.11, 1.34)	1.21 (1.10, 1.33)
Thyroid disorders	14,308	1,434	10,262.3	1.09 (1.03, 1.15)	1.00 (0.95, 1.06)
Folic acid <sup>a</sup>	9,737	842	5,951.2	1.06 (0.99, 1.14)	0.93 (0.87, 1.00)
Maternal infection during pregnancy	54,703	9,426	74,303.7	1.07 (1.04, 1.09)	1.02 (1.00, 1.05)
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy					
Depression and mood anxiety disorder	37,551	6,866	51,750.7	1.32 (1.28, 1.35)	1.23 (1.19, 1.27)
Other psychiatric disorders <sup>b</sup>	8,656	1,822	13,282.8	1.26 (1.20, 1.32)	1.04 (0.98, 1.10)
Mother history of ADHD <sup>c</sup>	691	66	352.1	2.73 (2.12, 3.47)	1.88 (1.48, 2.40)
Maternal lifestyle in the year prior to or during the pregnancy					
Alcohol dependence	893	185	1,370.2	1.00 (0.87, 1.16)	0.94 (0.81, 1.08)
Tobacco dependence	7,548	1,481	11,258.5	1.18 (1.12, 1.25)	1.19 (1.13, 1.25)
Other drugs dependence	2,366	490	3,455.7	1.16 (1.06, 1.27)	1.03 (0.93, 1.14)
No. of other medications used during pregnancy <sup>d</sup>					
0	82,125	9,625	78,269.4	Ref.	Ref.
1-2	86,612	12,409	98,396.4	1.08 (1.05, 1.11)	1.06 (1.03, 1.09)
$\geq 3$	61,079	9,191	68,187.7	1.26 (1.22, 1.29)	1.16 (1.12, 1.20)
Health care usage					
Pregnancy follow-up: Obstetrician visit					

≥ 3	149,323	18,860	145,713.4	0.88 (0.86, 0.90)	0.92 (0.90, 0.94)
General practitioner visits in the year prior to or during pregnancy					
0	149,504	11,508	74,804.4	Ref.	Ref.
1-2	10,771	1,929	16,530.3	0.70 (0.67, 0.73)	1.07 (1.01, 1.13)
≥ 3	69,541	17,788	153,518.7	0.90 (0.89, 0.93)	1.19 (1.15, 1.24)
No. different specialist practitioner visits in the year prior to or during pregnancy					
0	3,499	125	894.6	Ref.	Ref.
1-2	124,950	15,822	125,769.2	1.54 (1.29, 1.83)	1.50 (1.26, 1.79)
≥ 3	101,367	15,278	118,189.6	1.69 (1.42, 2.01)	1.55 (1.30, 1.85)
ED visit or hospitalization	61,146	6,537	42,588.3	1.42 (1.38, 1.46)	1.24 (1.20, 1.28)
Pregnancy, delivery and labor complications					
Fetal distress	8,931	992	7,425.4	0.99 (0.93, 1.06)	0.99 (0.93, 1.06)
Fetus malpresentation	16,255	1,905	13,545.6	1.05 (1.00, 1.10)	0.98 (0.93, 1.03)
Obstructed labor	7,109	709	4,981.1	0.96 (0.89, 1.03)	0.90 (0.83, 0.97)
Prolonged labor	22,865	2,620	19,023.4	1.10 (1.05, 1.14)	1.01 (0.97, 1.05)
Umbilical cord complications	49,385	5,360	38,428.7	0.89 (0.86, 0.92)	0.85 (0.82, 0.88)
Membrane complications	46,646	4,616	32,272.6	0.99 (0.96, 1.02)	0.93 (0.90, 0.96)
Other complications <sup>e</sup>	104,679	8,969	61,889.8	1.07 (1.04, 1.09)	0.94 (0.91, 0.97)

Abbreviations: ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals; NA, not applicable.

<sup>a</sup> Folic acid usage 6 months before or during pregnancy.

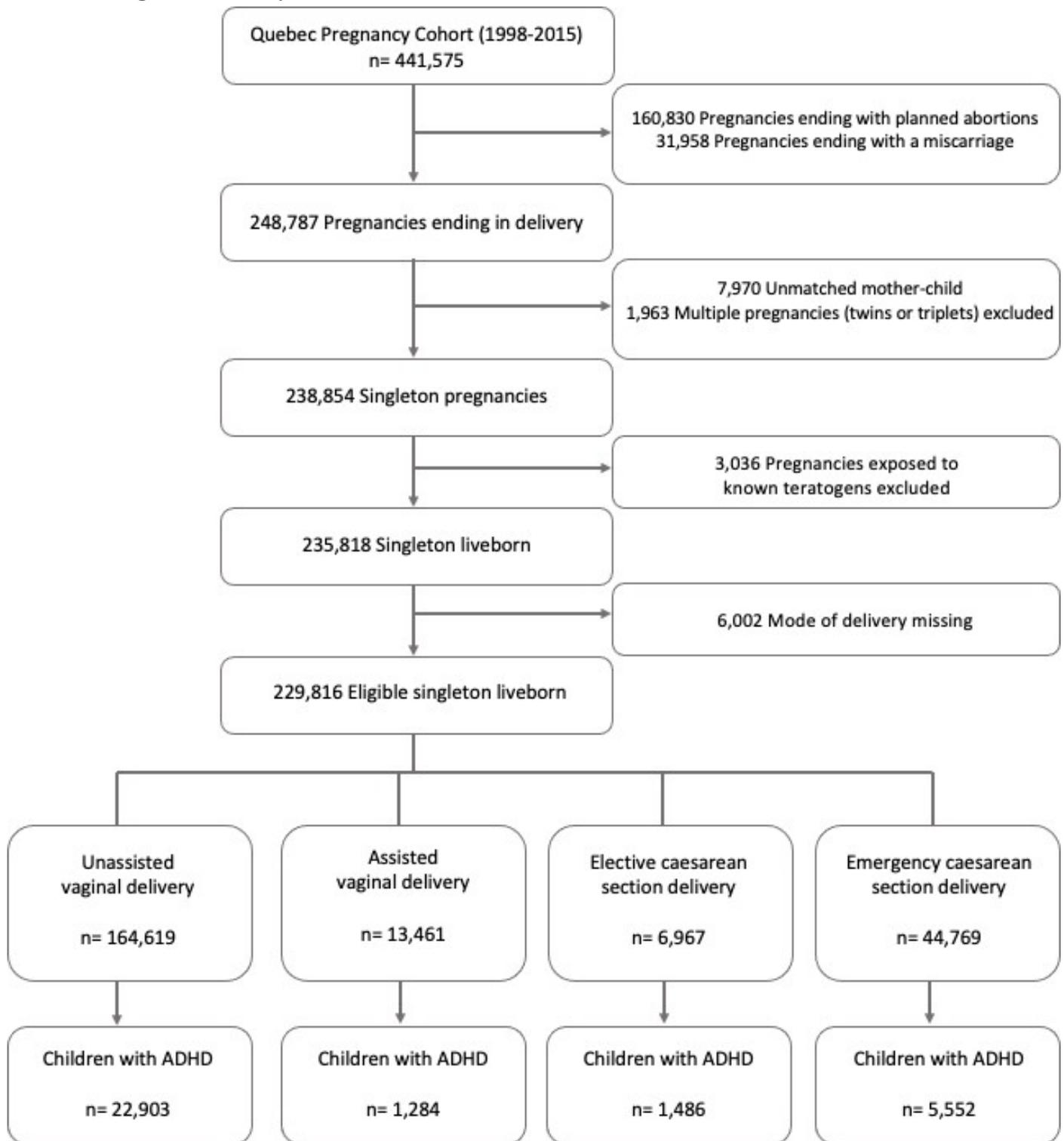
<sup>b</sup> Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders, dissociative and conversion disorders, phobic disorders, obsessive compulsive disorder, dysthymic disorder, neurasthenia, somatoform disorders, disorders of adult personality and behavior, unspecified nonpsychotic mental disorder.

<sup>c</sup> Maternal ADHD was identified as one diagnosis using the ICD-9/ICD-10 or one prescription filled for ADHD medications identified using Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System codes (Supplement Table 2 and Table 3).

<sup>d</sup> Number of other medications used during pregnancy other than medication used to assess maternal comorbidities

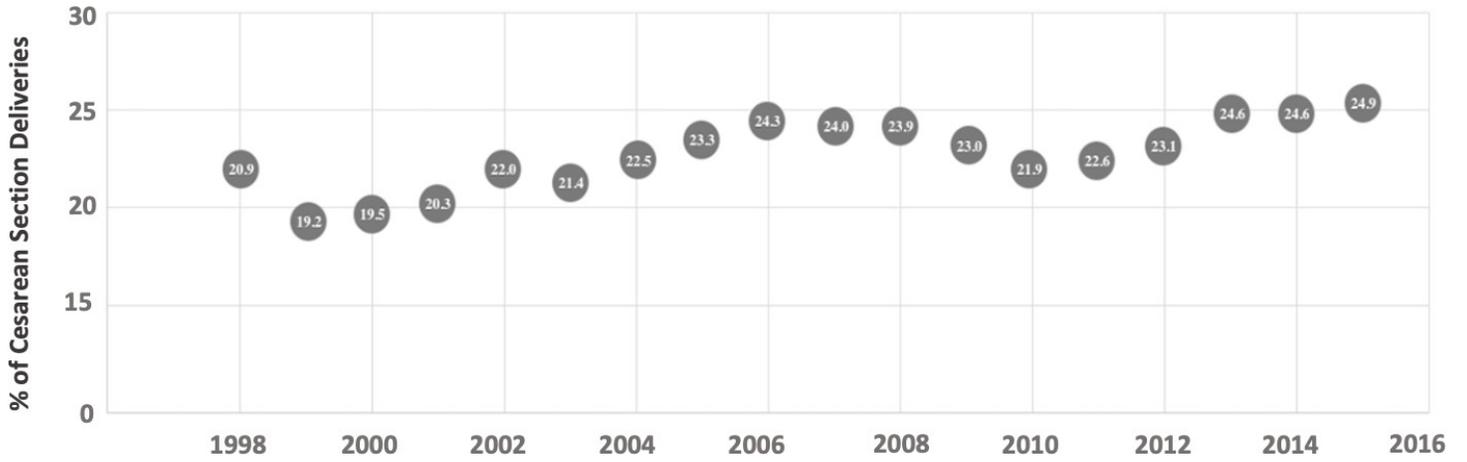
<sup>e</sup> List of other complications in supplement Table 4

**Figure 1: Study flow chart**



Abbreviations: ADHD, Attention deficit hyperactivity disorder.

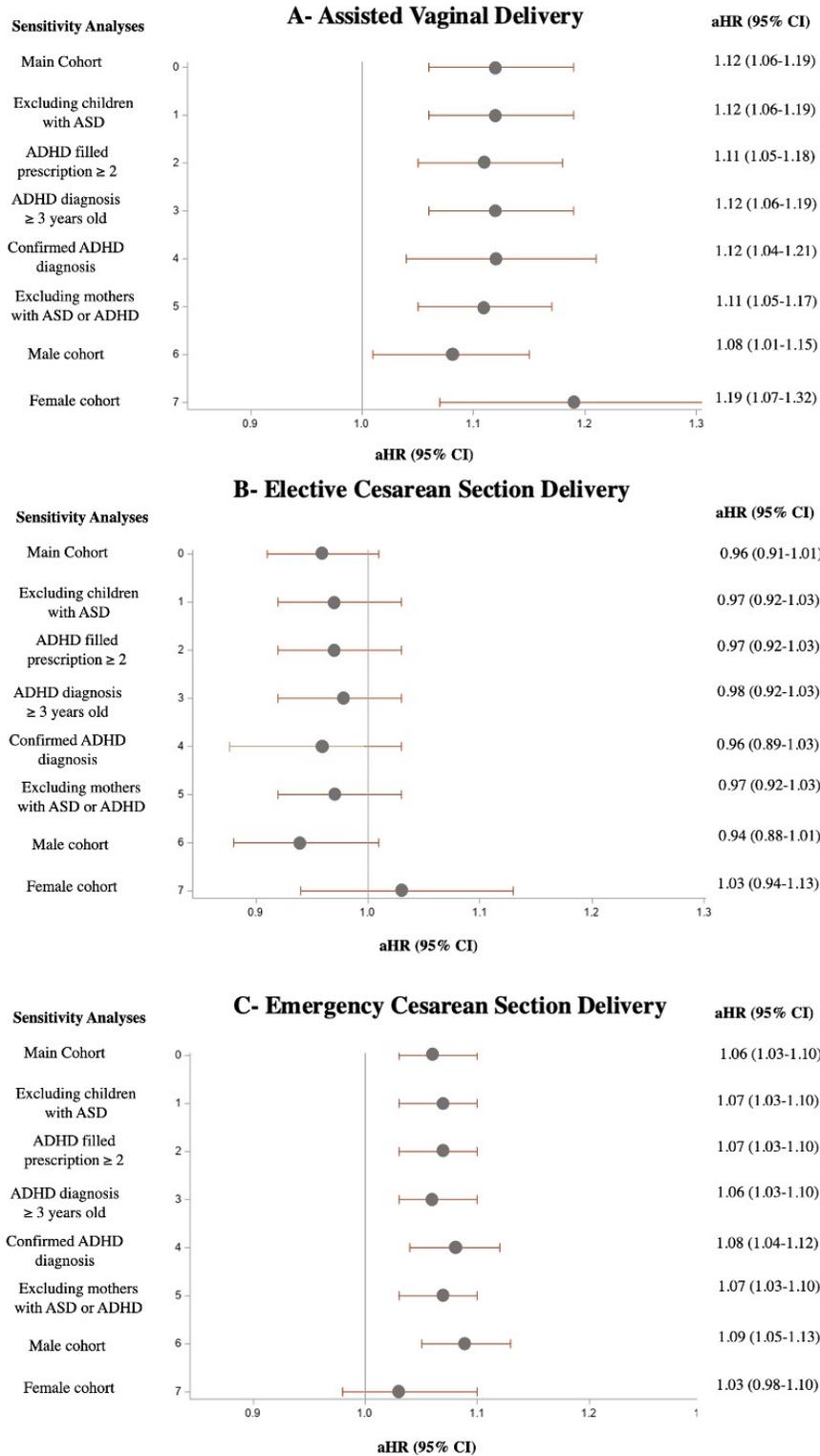
**Figure 2: Cesarean section rates from 1998 to 2015 in the main cohort.**



The percentage presented for this indicator refers to a rate of cesarean section per 100 deliveries.

Source: The Quebec Pregnancy Cohort (QPC), from 1998 to 2015.

**Figure 3: Sensitivity analysis: Forest plot for the association between modes of delivery and risk of ADHD compared to unassisted vaginal delivery**



Abbreviation: aHR, Adjusted hazard ratio; CI, Confidence intervals.

## Supplementary Materials

**Supplemental Table 1.** Codes used to identify the obstetric mode of delivery.

**Supplemental Table 2.** ADHD type-specific medications – Anatomical Therapeutic Chemical Classification.

**Supplemental Table 3.** International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for ADHD.

**Supplemental Table 4.** International Classification of Diseases, 9th-10th revision diagnostic codes for Birth, pregnancy, and labor complications.

**Supplemental Table 5.** List of diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10) and medication used for the identification of maternal comorbidities and lifestyle variables.

**Supplemental Table 6.** Mean follow up time across obstetric modes of delivery in the main cohort of the study.

**Supplemental Table 7.** Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children diagnosed at 3 years and older regardless of ADHD prescriptions filled.

**Supplemental Table 8.** Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children validated by a specialist.

**Supplemental Table 9.** Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children who never had a diagnosis of ASD.

**Supplemental Table 10.** Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children with 2 and more prescriptions for ADHD medications regardless of ADHD diagnosis.

**Supplemental Table 11.** Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children stratified according to the sex.

**Supplemental Table 12.** Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children with mother who never had a diagnosis of ASD or a diagnosis and/or prescription of ADHD.

**Supplemental Table 1.** Codes used to identify the obstetric mode of delivery

**1- Unassisted vaginal delivery**

<b>Code</b>	<b>Description</b>
<b>ICD-9</b>	
650	Normal delivery
V27.0	Outcome of delivery, single liveborn
V27.9	Outcome of delivery, unspecified outcome of delivery
V30.0	Single liveborn born in hospital
V30.1	Single liveborn, born before admission to hospital
V30.2	Single liveborn, born outside hospital and not hospitalized
V39	Liveborn unspecified whether single twin or multiple
<b>ICD-10</b>	
Z37.0	Single live birth
Z37.9	Outcome of delivery, unspecified
Z38.0	Single liveborn infant, born in hospital
Z38.1	Single liveborn infant, born outside hospital
Z38.2	Single liveborn infant, unspecified as to place of birth
O80.0	Encounter for full-term uncomplicated delivery (Spontaneous vertex delivery)
O80.1	Spontaneous breech delivery
O80.8	Other single spontaneous delivery
O80.9	Single spontaneous delivery, unspecified
<b>CCI</b>	
5.MD.51.^^	Delivery with vaginal - spontaneous, unassisted
<b>Procedure codes</b>	
6903	Vaginal delivery
6097	Breech vaginal delivery
6950	vaginal birth after cesarean section
6945	Vaginal delivery in complicated cases

**2- Assisted vaginal delivery**

<b>Code</b>	<b>Description</b>
<b>ICD-9</b>	
669.5	Forceps or vacuum extractor delivery without mention of indication
<b>ICD-10</b>	
O81	Single delivery by forceps and vacuum extractor
<b>CCI</b>	
5.MD.53.^	Vaginal with instrumentation, combination of forceps
5.MD.54.^	Vaginal with instrumentation, combination of vacuum
5.MD.55.^	Vaginal with instrumentation, combination of forceps and vacuum
<b>Procedure codes</b>	
6929	Intrapartum obstetric maneuver; application of forceps or vacuum

**3- cesarean section**

<b>Code</b>	<b>Description</b>
<b>ICD-9</b>	
669.7	Cesarean delivery without mention of indication
<b>ICD-10</b>	
Z38.01	Single liveborn infant, delivered by cesarean
O82	Single delivery by cesarean section
<b>CCI</b>	
5.MD.60.^	Caesarean
<b>Procedure codes</b>	
6912	cesarean section with or without sterilization
6913	cesarean section and hysterectomy
6946	cesarean section in complex cases

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

**Supplemental Table 2. 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.

**Supplemental Table 3. International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> 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.

**Supplemental Table 4. International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> revision diagnostic codes for Birth, pregnancy, and labor complications**  
**ICD-9 and ICD-10 codes**

<b>Fetal distress</b>	
ICD-9 codes: 768.2, 768.3, 768.4, 768.5, 768.6, 768.7, and 768.9	
ICD-10 codes: P19, P84, and O77	
<b>Fetus malpresentation</b>	
ICD-9 codes: 652, and 669.6	
ICD-10 codes: O32	
<b>Obstructed labor</b>	
ICD-9 codes: 660	
ICD-10 codes: O64, O65, and O66	
<b>Prolonged labor</b>	
ICD-9 codes: 662.0, 662.1, and 662.2	
ICD-10 codes: O63.0, O63.1, and O63.9	
<b>Umbilical cord complications</b>	
ICD-9 codes: 663	
ICD-10 codes: O69	
<b>Membrane complications</b>	
ICD-9 codes: 641, 658.1, 658.2, 658.3, 658.8, 658.9, and 667	
ICD-10 codes: O41, O42, O43, O44, O45, and O73	
<b>Other complications</b>	
Includes: Abnormality in fetal heart rate or rhythm, failed mechanical or medical induction of labor, anesthesia complication, abnormality in forces of labor, complications by amniotic fluids and other/unspecified complication of labor, delivery or obstetrical surgery.	
ICD-9 codes: 659.0, 659.1, 659.7, 661, 665, 668, 669.4, 669.8, and 669.9	
ICD-10 codes: O61, O62, O70, O74, O75, O76, and O77.0	
Abbreviations: ICD, International Classification of Diseases.	

**Supplemental Table 5. List of diagnostic codes (ICD-9 and ICD-10) and medication used for the identification of maternal comorbidities and lifestyle variables.**

<b>Hypertension</b>	
<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
Spirolactone	9100 - 46572
Ethacrynique	3562
Furosemide	4173
Amiloride	41759
Amiloride-HCTZ	41772
Hydrochlorothiazide	4537
Chlorthalidone	1976
Indapamide	43397
Metolazone	19440
Amiloride-HCTZ	41772
Spirolactone-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 (acetoneide)	9737
Zafirlukast	47266, 46401
Ciclesonide	47626
Momethason	45581
Momethason/Formeterol	
Zolair	

---

**Depression, mood, and anxiety disorders, and Other Psychiatric disorders<sup>1</sup>**

---

Diagnostic codes:

ICD-9 codes: 296, 309, 311, and 300

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

---

Medication generic codes:

Generic name

Quebec generic code

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

---

#### 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.

<sup>1</sup>**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).

**Supplemental Table 6.** Mean follow up time across modes of delivery in the main cohort of the study.

Mean follow up time across modes of delivery:					
<b>Unassisted vaginal delivery</b>					
Mean	1 896.904	SD	1 374	Median	1 695.00
<b>Assisted vaginal delivery</b>					
Mean	1 721.667	SD	22 026	Median	1 387.00
<b>Elective cesarean section</b>					
Mean	3 056.284	SD	43 231	Median	1 997.00
<b>Emergency cesarean section</b>					
Mean	1 777.447	SD	12 123	Median	1 546.00

Abbreviations: SD, Standard Deviation.

**Supplemental Table 7. Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children diagnosed at 3 years and older regardless of ADHD prescriptions filled.**

Variables	Children n=229 816	Children with ADHD n=30 084	ADHD Follow-up no. of person- years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI)
<b>Mode of delivery</b>					
Unassisted vaginal delivery	164 619	22 134	187 671.95	Ref.	Ref.
Assisted vaginal delivery	13 461	1 227	9 666.14	1.32 (1.24 - 1.39)	1.12 (1.06 - 1.19)
Elective cesarean section	6 967	1 451	13 593.12	0.95 (0.90 - 1.01)	0.98 (0.92 - 1.03)
Emergency cesarean section	44 769	5 272	41 597.07	1.16 (1.12 - 1.19)	1.06 (1.03 - 1.10)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ASD, autism spectrum disorder; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals. <sup>a</sup>Adjusted for child sex, low birth weight, preterm birth, calendar year, maternal age, welfare recipient, area of residence, diabetes, hypertension, asthma, epilepsy, obesity, thyroid disorders, folic acid intake, maternal infection, depression, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, maternal ADHD, alcohol, tobacco and drug dependence, other medication use, health care usage, and pregnancy, delivery and labor complications.

**Supplemental Table 8. 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=229 816	Children with ADHD n=26 524	ADHD Follow-up no. of person- years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI)
<b>Mode of delivery</b>					
Unassisted vaginal delivery	164 619	19 520	16 097.13	Ref.	Ref.
Assisted vaginal delivery	13 461	1 051	8 002.73	1.31 (1.21 - 1.41)	1.12 (1.04 - 1.21)
Elective cesarean section	6 967	1 283	11 690.99	0.91 (0.85 - 0.98)	0.96 (0.89 - 1.03)
Emergency cesarean section	44 769	4 670	35 683.24	1.14 (1.10 - 1.18)	1.08 (1.04 - 1.12)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals. <sup>a</sup>Adjusted for child sex, low birth weight, preterm birth, calendar year, maternal age, welfare recipient, area of residence, diabetes, hypertension, asthma, epilepsy, obesity, thyroid disorders, folic acid intake, maternal infection, depression, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, maternal ADHD, alcohol, tobacco and drug dependence, other medication use, health care usage, and pregnancy, delivery and labor complications.

**Supplemental Table 9. Sensitivity analysis – Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children who never had a diagnosis of ASD.**

Variables	Children n=226 648	Children with ADHD <sup>a</sup> n=29 596	ADHD Follow-up no. of person- years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR <sup>b</sup> (95% CI)
<b>Mode of delivery</b>					
Unassisted vaginal delivery	162 434	21 753	180 022.57	Ref.	Ref.
Assisted vaginal delivery	13 303	1 220	9 243.58	1.31 (1.24 - 1.39)	1.12 (1.06 - 1.19)
Elective cesarean section	6 836	1 407	12 954.93	0.95 (0.90 - 1.00)	0.97 (0.92 - 1.03)
Emergency cesarean section	44 075	5 216	39 663.82	1.16 (1.13 - 1.20)	1.07 (1.03 - 1.10)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ASD, autism spectrum disorder; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals. <sup>a</sup>Based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes validated by a specialist (i.e. psychiatrist or neurologist) <sup>b</sup>Adjusted for child sex, low birth weight, preterm birth, calendar year, maternal age, welfare recipient, area of residence, diabetes, hypertension, asthma, epilepsy, obesity, thyroid disorders, folic acid intake, maternal infection, depression, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, maternal ADHD, alcohol, tobacco and drug dependence, other medication use, health care usage, and pregnancy, delivery and labor complications.

**Supplemental Table 10. Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children with 2 and more prescriptions for ADHD medications regardless of ADHD diagnosis.**

Variables	Children n=229 816	Children with ADHD n=30 878	ADHD Follow-up no. of person- years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI)
<b>Mode of delivery</b>					
Unassisted vaginal delivery	164 619	22 642	185 968.47	Ref.	Ref.
Assisted vaginal delivery	13 461	1 273	9 625.78	1.30 (1.23 - 1.37)	1.11 (1.05 - 1.18)
Elective cesarean section	6 967	1 473	13 433.07	0.96 (0.91 - 1.01)	0.97 (0.92 - 1.03)
Emergency cesarean section	44 769	5 490	41 371.25	1.17 (1.13 - 1.20)	1.07 (1.03 - 1.10)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ASD, autism spectrum disorder; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals. <sup>a</sup>Adjusted for child sex, low birth weight, preterm birth, calendar year, maternal age, welfare recipient, area of residence, diabetes, hypertension, asthma, epilepsy, obesity, thyroid disorders, folic acid intake, maternal infection, depression, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, maternal ADHD, alcohol, tobacco and drug dependence, other medication use, health care usage, and pregnancy, delivery and labor complications.

**Supplemental Table 11. Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children stratified according to the sex**

<b>Male Cohort</b>					
<b>Variables</b>	<b>Children n=118 107</b>	<b>Children with ADHD n=20 837</b>	<b>ADHD Follow-up no. of person- years</b>	<b>Crude HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> (95% CI)</b>
<b>Mode of delivery</b>					
Unassisted vaginal delivery	82 981	15 135	121 858.18	Ref.	Ref.
Assisted vaginal delivery	7 524	903	6 647.65	1.20 (1.12 - 1.28)	1.08 (1.01 - 1.15)
Elective cesarean section	3 716	969	8 666.04	0.92 (0.86 - 0.98)	0.94 (0.88 - 1.01)
Emergency cesarean section	23 886	3 830	28 486.87	1.15 (1.11 - 1.19)	1.09 (1.05 - 1.13)
<b>Female Cohort</b>					
<b>Variables</b>	<b>Children n=111 709</b>	<b>Children with ADHD n=10 388</b>	<b>ADHD Follow-up no. of person- years</b>	<b>Crude HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> (95% CI)</b>
<b>Mode of delivery</b>					
Unassisted vaginal delivery	81 638	7 768	66 006.71	Ref.	Ref.
Assisted vaginal delivery	5 937	381	3 038.79	1.34 (1.20 - 1.48)	1.19 (1.07 - 1.32)
Elective cesarean section	3 251	517	4 867.36	1.00 (0.92 - 1.10)	1.03 (0.94 - 1.13)
Emergency cesarean section	20 883	1 722	13 231.79	1.14 (1.08 - 1.20)	1.03 (0.98 - 1.10)

**Supplemental Table 12. Sensitivity analysis – Association between obstetric mode of delivery and the risk of ADHD in children with mother who never had a diagnosis of ASD or a diagnosis and/or prescription of ADHD.**

<b>Variables</b>	<b>Children n=229 099</b>	<b>Children with ADHD n=31 157</b>	<b>ADHD Follow-up no. of person- years</b>	<b>Crude HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> (95% CI)</b>
<b>Mode of delivery</b>					
Unassisted vaginal delivery	164 146	22 861	187 640.32	Ref.	Ref.
Assisted vaginal delivery	13 380	1 279	9 657.12	1.29 (1.22 - 1.36)	1.11 (1.05 - 1.17)
Elective cesarean section	6 961	1 485	13 524.66	0.96 (0.91 - 1.01)	0.97 (0.92 - 1.03)
Emergency cesarean section	44 612	5 532	41 608.84	1.16 (1.13 - 1.20)	1.07 (1.03 - 1.10)

Abbreviations: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ASD, autism spectrum disorder; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence intervals. <sup>a</sup>Adjusted for child sex, low birth weight, preterm birth, calendar year, maternal age, welfare recipient, area of residence, diabetes, hypertension, asthma, epilepsy, obesity, thyroid disorders, folic acid intake, maternal infection, depression, mood and anxiety disorders, other psychiatric disorders, maternal ADHD, alcohol, tobacco and drug dependence, other medication use, health care usage, and pregnancy, delivery and labor complications.

## Chapitre 7 : Discussion

### 7.1 Discussion générale

Compte tenu de la prévalence croissante des césariennes et du TDAH, il devient indispensable de comprendre les effets à long terme qu'elles ont sur le développement neurologique de l'enfant. Ainsi, nous nous sommes intéressés à évaluer l'association entre plusieurs modes d'accouchement et le risque de TDAH chez les enfants, en prenant en compte les limites méthodologiques notées dans les études antérieures. Les études sur cette association sont très limitées dans la population canadienne. Sachant que les taux de césarienne et les lignes directrices dictant les procédures à entreprendre lors de l'accouchement varient selon le pays, cette étude constitue un ajout important à la littérature, puisqu'elle contribue à une meilleure compréhension de l'impact des modes d'accouchements dans un contexte canadien.

À présent, tel qu'illustré précédemment plusieurs chercheurs se sont interrogés sur la possibilité d'une association entre la naissance par césarienne et l'augmentation du risque des troubles neurodéveloppementaux. De nombreuses études épidémiologiques (Tableau 2) ont examiné l'association entre la naissance par césarienne et l'augmentation du risque de TDAH chez les enfants. Les résultats retrouvés ne permettent pas de tirer une conclusion claire. La taille de l'échantillon de plusieurs études était très petite limitant ainsi la puissance statistique. Plusieurs études fournissent un estimé unique pour la césarienne et ne font pas la distinction entre la césarienne élective et d'urgence. Cette distinction est essentielle d'autant plus qu'une différence significative du risque de TDAH chez les enfants est retrouvée dans plusieurs études selon le type de césarienne. Certaines études ont fourni un estimé non ajusté tandis que d'autres ont ajusté pour un nombre limité de variables confondantes.

Lorsque les conditions, chez la mère ou chez l'enfant, ne sont pas favorables pour un accouchement par voie vaginale, la césarienne est une procédure nécessaire. Elle permet d'éviter la mortalité et plusieurs morbidités maternelles et fœtales. Selon l'OMS, des taux de césariennes supérieurs à 10-15% ne sont pas associés à une réduction des taux de

mortalité maternelle et néonatale [21]. Une étude mondiale incluant les données de 172 pays trouve des résultats similaires. Celle-ci établit le taux optimal de césarienne par rapport à la réduction de mortalité maternelle et fœtale à 19% (19.1 accouchements par césarienne pour 100 naissances (IC 95% 16.3 à 21.9)) [180]. Or, le nombre de césariennes pratiquées dans le monde a considérablement augmenté au cours des dernières années. Au Canada, le taux de césarienne s'élève à 29% pour l'année 2018-2019 [20], [22]. Ces taux élevés ont suscité des inquiétudes quant aux impacts négatifs potentiels à long terme sur la santé des mères et des enfants. La césarienne est une procédure chirurgicale associée à un risque plus élevé de complications graves pour la mère comparativement à l'accouchement par voie vaginale, en particulier chez les femmes de 35 ans et plus [181]. De plus, plusieurs recherches ont démontré une association entre la naissance par césarienne et l'augmentation du risque de plusieurs maladies chez l'enfant telles que l'asthme, les problèmes d'allergie et l'obésité [25]–[28].

## 7.2 Discussion de l'article

La prévalence globale de TDAH retrouvé dans notre étude est de 13.6%. Cette prévalence est plus élevée que ce qu'on observe dans la littérature scientifique. Le plus récent rapport de surveillance du TDAH de l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), indique une hausse des diagnostics chez les enfants et une prévalence annuelle variant selon le sexe et les régions allant de 2.2 à 7.8% [59]. Dans notre étude, l'atteinte du TDAH est défini comme étant un diagnostic ou une prescription remplie pour un médicament spécifique au TDAH. L'INESSS précise que l'usage de médicaments spécifiques au TDAH est plus courant au Québec que dans les autres provinces [182]. Ainsi, la prévalence de l'usage de médicament spécifique au TDAH chez les enfants de 10 à 12 ans est de 14%, tandis que chez les enfants de 13 à 17 ans elle est de 15% [182]. De cette manière, la prévalence d'usage des médicaments est plus élevée que la prévalence de diagnostic du TDAH pour ce même groupe d'âge [56]. En bref, le pourcentage associé au traitement pharmacologique (14-15%) ne correspond pas à la prévalence de diagnostic de TDAH (7 à 9%) au Québec. Celle-ci est probablement sous-estimée, car ce n'est pas tous les enfants diagnostiqués qui sont traités avec un stimulant. Il est à noter que les ordonnances remplies

de la base de données de la RAMQ sont fiables. Bien que notre prévalence soit relativement élevée, celle-ci concorde tout de même avec plusieurs études.

L'âge moyen de diagnostic de notre étude est de 8 ans et la prévalence chez les garçons est plus élevée que chez les filles, ce qui concorde avec la littérature [183]. Au Québec les enfants débutent l'école primaire à l'âge de 5-6 ans. Les parents peuvent inscrire leurs enfants à la garderie à partir de l'âge de 6 mois. Un grand nombre d'enfants reçoit le diagnostic de TDAH à l'âge scolaire. Mais il est possible de recevoir un diagnostic avant l'âge de 5 ans lorsque l'enfant est inscrit à la garderie.

Cette étude examine l'association entre les modes d'accouchement et le risque de TDAH chez les enfants au sein d'une cohorte populationnelle. À la suite de l'ajustement par plusieurs facteurs confondants importants, nous estimons que l'accouchement par césarienne d'urgence augmente de 6% (IC 95% 1.03 - 1.10) le risque de TDAH chez les enfants. L'étude conclut notamment qu'il n'y a pas d'association (HRa= 0.96, IC 95% 0.91-1.01) entre l'accouchement par césarienne électorale et le risque de TDAH chez les enfants.

Les résultats de notre étude sont comparables à ce qui a été rapporté par des études épidémiologiques précédentes. L'augmentation du risque de TDAH chez les enfants nés par césarienne d'urgence est de 7 à 16% [77], [103], [155], [158], [159]. Malgré que ces résultats soient plus élevés aux nôtres, elles suivent tout de même la même tendance. Curran et coll. retrouvent une augmentation du risque très élevé de 28% (IC 95% 0.61 - 2.66), or cette étude est critiquée, car elle identifie l'exposition et l'issue grâce à un questionnaire auprès des mères [156]. Ainsi il n'est pas possible d'exclure la possibilité d'un biais d'information d'une mesure incorrecte de l'exposition et/ou de l'effet et donc d'une mauvaise classification des sujets. Il s'agit d'une erreur différentielle pouvant sous-estimer ou surestimer le résultat. Une seule étude retracée dans la littérature retrouve un effet protecteur entre la naissance par césarienne d'urgence et le risque de TDAH chez les enfants (ORa= 0.74, IC 95% 0.42-1.33). Cependant, cette étude cas-témoin ajuste uniquement pour le sexe de l'enfant, l'année de naissance, l'âge maternel et le statut de

tabagisme maternel [88]. L'influence de plusieurs comorbidités et troubles psychiatriques maternels ont été fortement associée au risque de TDAH chez les enfants ainsi, n'ayant pas pris ces facteurs en compte le résultat de Gustafsson et coll. risque d'être affecté par un biais de confusion.

Contrairement à notre étude, les études retrouvées dans la littérature démontrent une augmentation du risque de TDAH chez les enfants nés par césarienne élective de 11 à 17% [77], [103], [158], [159]. Certains facteurs de confusion sont difficiles à contrôler dans le cadre d'une étude épidémiologique observationnelle, tels que les facteurs génétiques et d'environnement familial. Ces facteurs sont souvent partagés entre les membres d'une même famille, d'où l'utilité d'un modèle de fratrie. Ce modèle apparie les membres issus d'une même famille (souvent les frères et sœurs) dans le but de contrôler pour ces facteurs non mesurés [163]. Parmi ces études, nous retrouvons 3 études ayant effectué une analyse de fratrie [155], [158], [159]. Contrairement à notre étude, Curran et coll., et Zhang et coll. retrouvent respectivement une augmentation de 15% (IC 95% 1.10-1.19) et 17% (95% IC 1.12-1.23) du risque de TDAH chez les enfants nés par césarienne élective lors de leurs analyses primaires. Les deux études observent une atténuation complète du risque à la suite de l'analyse de fratrie ((Curran et coll., HRa= 0.99, IC 95% 0.87-1.12) et (Zhang et coll., HRa= 0.92, IC 95% 0.81-1.06)). L'analyse de fratrie conduite par Axelsson et coll. [158], retrouve une atténuation du risque passant de 11% (IC 95% 1.05-1.17) à 3% (IC 95% 0.91-1.16). Notre étude a ajusté pour un grand nombre de facteurs de confusion important tels que de nombreuses comorbidités maternelles; le diabète et l'hypertension gestationnelle et chronique, l'obésité, l'asthme, l'infection durant la grossesse et plusieurs autres. Nous avons également pris en considération les antécédents maternels de TDAH en plus de l'utilisation des soins de santé par la mère. Ces variables n'étaient pas disponibles dans plusieurs études mentionnées ci-dessus. Cela pourrait possiblement expliquer la similitude de nos principaux résultats avec les résultats de l'analyse de fratrie des études précédentes. De plus, la méta-analyse la plus récente évaluant l'association entre la césarienne et le TDAH a révélé que les études ont surestimé l'augmentation du risque du TDAH en lien avec la césarienne en omettant le contrôle des facteurs de confusion importants tels que les

troubles psychiatriques maternels, le TDAH maternel et d'autres comorbidités maternelles importantes [7].

Selon notre étude, l'accouchement par voie vaginale assisté par ventouse ou forceps augmente de 12 % (IC 95% 1.06 - 1.19) le risque de TDAH chez les enfants. Peu d'études ont évalué cette association rendant la comparaison de nos résultats difficile. Curran et coll. retrouvent une augmentation de 2% (IC 95% 0.98-1.06) du risque de TDAH chez les enfants nés par voie vaginale assisté (ventouse ou forceps) [155]. Silva et coll. [103], retrouvent une augmentation du risque de TDAH de 9% (IC 95% 0.93-1.27) chez les filles nées par voie vaginale assisté avec ventouse, mais pas chez les garçons (ORa= 1.01, IC 95% 0.93-1.10). Tandis qu'ils notent une augmentation du risque de TDAH de 8% (IC 95% 0.99-1.17) chez les garçons nés par voie vaginale assisté avec forceps, mais pas chez les filles (ORa= 1.01, IC 95% 0.86-1.19). Ces résultats suggèrent que l'instrument d'assistance risque d'affecter différemment l'enfant selon son sexe.

Ensuite, pour pallier davantage au biais d'information dans la mesure du TDAH, nous avons effectué plusieurs analyses de sensibilité. Telle que l'exclusion des enfants ayant un diagnostic de TSA. Cela n'a pas changé les résultats principaux. Nous avons notamment, redéfini le TDAH par un diagnostic confirmé par un spécialiste (psychiatre ou neurologue) indépendamment de la prise de médicament ou par la délivrance d'au moins deux prescriptions de médicaments spécifiques du TDAH indépendamment du diagnostic. Ces deux analyses de sensibilités ont démontré des résultats similaires à ceux des analyses principales. Par la suite, comme observé dans les analyses de Silva et coll. [103], nous avons observé un risque de TDAH plus élevé chez les filles (HRa= 1.03, IC 95% 0.94 - 1.13) nées par césarienne électorale comparativement aux garçons (HRa= 0.84, IC 95% 0.88-1.01). Mais les auteurs de cette étude retrouvent un risque de TDAH plus élevé chez les garçons (HRa= 1.09, IC 95% 1.05-1.13) nés par césarienne d'urgence comparativement aux filles (HRa= 1.03, IC 95% 0.98-1.10). Plus d'études futures sont nécessaires pour éclairer davantage l'effet du sexe de l'enfant sur l'association entre les modes d'accouchements et le risque de TDAH.

Contrairement aux études disponibles dans la littérature, nous avons été en mesure d'ajuster pour plusieurs facteurs d'indication de la césarienne et de l'accouchement par voie vaginale assisté dans le but de minimiser le biais de confusion par indication. Malgré cela, les résultats doivent être interprétés avec prudence puisqu'on ne peut pas écarter complètement la possibilité d'un biais de confusion résiduelle par indication ou par d'autres facteurs de confusion non mesurés.

### **7.3 Plausibilité biologique**

Présentement, le mécanisme d'action expliquant l'association observée entre l'accouchement par césarienne et l'augmentation du risque de TDAH chez les enfants reste inconnu. Cependant, plusieurs études notent des distinctions claires entre les enfants nés par césarienne par rapport à ceux nés par voie vaginale. Ces différences peuvent être la source de l'altération du développement neurodéveloppemental. Ces différences sont expliquées par divers mécanismes d'action hypothétique qui sont actuellement à l'étude. Parmi les mécanismes potentiels les plus communs, nous retrouvons l'altération du transfert du microbiote maternel, les effets des forces physiques et concentrations hormonales, la modification épigénétique et autres.

- **Transfert du microbiote maternel**

Chez les enfants nés par voie vaginale, nous retrouvons la même colonie bactérienne au niveau de la peau, de la bouche, des cavités nasopharyngées et des intestins que celle du microbiote vaginal de la mère. Cette culture bactérienne est acquise lors du passage du bébé dans le canal vaginal. Tandis que chez les enfants nés par césarienne, nous retrouvons une colonie bactérienne semblable à celle retrouvée au niveau de la peau de la mère et des surfaces de l'hôpital [184], [185]. De plus, les enfants nés par césarienne avaient un nombre inférieur de bactéries intestinales bénéfiques telles que la *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus* comparativement aux enfants nés par voie vaginale [186], [187]. Au niveau intestinal, ce changement persiste à long terme, car jusqu'à l'âge de 7 ans les enfants nés par césarienne ont une colonie bactérienne intestinale différente de celle des enfants nés par voie vaginale [185].

Plusieurs études récentes ont démontré l'existence d'une signalisation chimique entre le microbiote intestinal et le système nerveux central qui joue un rôle important dans la

fonction cérébrale et peut affecter la mémoire, la motivation, l'humeur et la réaction au stress [188]. Ceci a soulevé la question à savoir si l'altération de la colonie bactérienne chez les enfants nés par césarienne serait la cause des effets cognitifs négatifs retrouvés, sachant que cette altération perdure durant l'enfance à un moment sensible et important du développement du cerveau [185].

À ce jour, aucun mécanisme causal n'a confirmé l'association entre les problèmes neurodéveloppementaux cognitifs et le microbiote intestinal. Cependant, il s'agit de l'un des mécanismes hypothétiques les plus étudiés en ce moment pour expliquer l'augmentation de la prévalence du TSA et TDAH [77, p. 201], [185]. De plus, plusieurs études animales, répliquées par de nombreux auteurs, ont démontré que les rongeurs sans aucune bactérie intestinale depuis la naissance avaient des déficits de mémoires et des comportements anormaux par rapport aux rongeurs ayant une bactérie intestinale normale [185].

- **Altération des hormones à la naissance**

Le travail influence grandement la concentration hormonale lors de l'accouchement par voie vaginale. Bird et coll. évaluent le profil endocrinien des nourrissons nés par césarienne élective comparativement à ceux nés par voie vaginale. Le travail est un événement stressant pour le fœtus, causant ainsi une augmentation de l'hormone de stress, le cortisol. Lors d'un accouchement vaginal, les concentrations élevées de cortisol causent l'inhibition de la thyroïdostimuline (TSH). Ainsi, on retrouve des concentrations faibles de thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) dans le plasma ombilical. Chez les nourrissons nés par voie vaginale, on observe une augmentation accrue de ces hormones (TSH, T3 T4) dans l'heure suivant l'accouchement. Cependant, chez les nourrissons nés par césarienne élective les auteurs retrouvent des concentrations faibles de cortisol, T3 et T4 et des concentrations élevées de TSH comparativement aux enfants nés par voie vaginale [183]. De plus, la diminution des concentrations de cortisol lors de l'accouchement par césarienne élective peut causer une altération de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénale (axe HHS), qui est responsable de contrôler les réponses au stress suite aux événements stressants. Certains auteurs suspectent que l'altération de l'axe HHS peut causer une réactivité anormale au stress chez l'enfant qui risque de persister suite à la naissance [189], [190]. D'autre part, une étude menée en 2007 a testé un traitement de T4 chez des fœtus hypothyroïdiens de rats et le traitement a permis l'amélioration de leurs habiletés d'apprentissage et la

performance de leurs mémoires démontrant le rôle critique des hormones thyroïdiennes dans le développement neurotrophique [191].

- **Force physique et réponse au stress**

Lors du travail, on retrouve des contractions rythmiques spontanées et des forces contractiles de diverses intensités. Ces contractions exposent l'enfant à des forces physiques intermittentes et à des périodes transitionnelles d'hypoxie et du stress oxydatif. Lors du second stage du travail, le fœtus subit notamment des contractions propulsives intenses et cela peut durer plusieurs heures. Tandis que lors de la naissance par césarienne d'autres types de force et pression sont appliqués pour une très courte durée par rapport à la naissance par voie vaginale. Ainsi, la vitesse à laquelle la procédure d'accouchement par césarienne se produit, et le manque de force physique produit par le travail sont des étapes cruciales et ont un potentiel significatif d'influencer la physiologie du nouveau-né [184], [192]. Les contractions utérines exercent une pression sur la tête du fœtus et ils sont accompagnés de période d'asphyxie intermittente. Cela déclenche la libération de catécholamines chez le fœtus. Le chercheur Lagercrantz mesure les catécholamines dans le sang ombilical des nourrissons nés par césarienne et par voie vaginale, immédiatement suite à leurs naissances. Ce dernier découvre que les enfants nés par césarienne ont des niveaux de catécholamines beaucoup plus faibles que les enfants nés par voie vaginale. [192]. Par conséquent, l'exposition réduite aux forces physiques et aux hormones de stress lors de l'accouchement par césarienne électorale entraîne une augmentation significative de la réponse au stress et à la douleur chez l'enfant 2h après la naissance [193]. Les chercheurs associent cette modification de réponse au stress à l'altération de l'axe HHS. Cette modification risque de persister pendant l'enfance puisque les enfants nés par césarienne sont plus susceptibles de souffrir d'anxiété, de dépression et de troubles du sommeil [194].

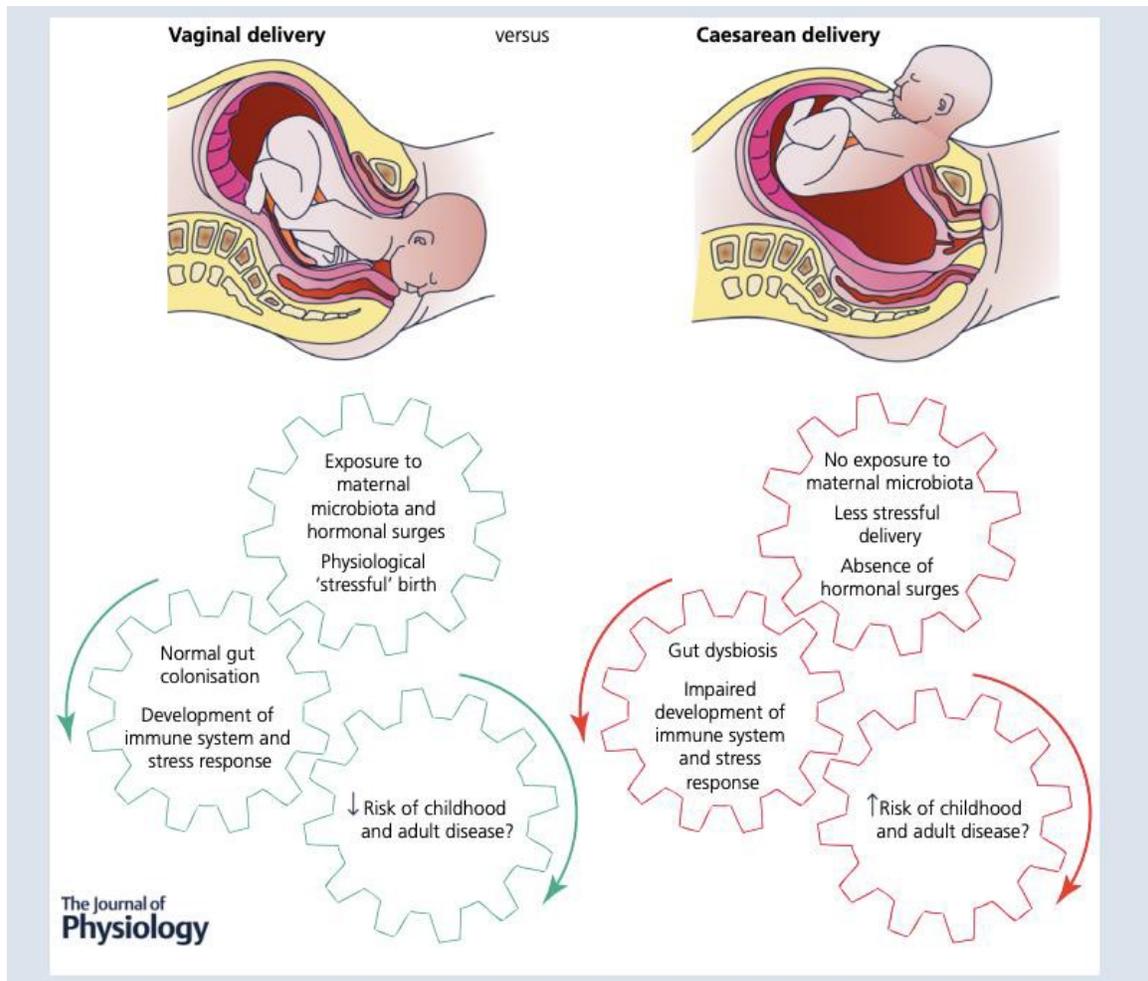
- **La modification épigénétique et autres**

La modification épigénétique alternant l'expression génétique. Il n'est pas clair si un événement tel que la césarienne peut affecter les mécanismes génétiques et nuire à la santé des enfants. Le stress vécu par le fœtus lors de l'accouchement provoque une modification épigénétique de certains gènes liés à la réponse immunitaire, contrôle du poids et des gènes spécifiques à la suppression des tumeurs [195]. Il est notamment possible que les antibiotiques pris en intrapartum et les médicaments d'anesthésie injectés durant la

césarienne puissent induire des modifications épigénétiques. Cependant les résultats à ce sujet sont limités et contradictoires [184].

Plusieurs autres hypothèses existent, la naissance avant terme est aussi un autre mécanisme hypothétique expliquant l'impact de l'accouchement par césarienne et l'altération du développement psychologique. Généralement une césarienne électorive est planifiée entre les semaines gestationnelles 37 et 39 pour éviter de cette manière un déclenchement spontané du travail [196]. Une étude publiée en 2010 a démontré que les enfants nés entre 37 et 39 semaines étaient associés à des besoins d'éducation spécialisée. Les dernières semaines avant l'accouchement, sont importantes pour certains développements du cerveau ainsi la naissance avant terme (avant 40e semaine) risque d'augmenter le risque de problème psychologique, d'où l'importance de contrôler pour ce genre de facteur lors de l'évaluation de l'association entre le mode d'accouchement et le risque de TDAH chez les enfants pour éviter un biais de confusion par indication [184].

**Figure 3** : Mécanismes hypothétiques de l'association entre le mode d'accouchement et les impacts négatifs affectant les enfants [184].



## 7.4 Forces et limites de l'étude

### 7.4.1 Forces de l'étude

- **Source de données : La cohorte de grossesses du Québec**

- **Biais de sélection**

Plusieurs avantages méthodologiques figurent parmi les forces de cette étude. Tout d'abord, l'usage des données à partir de la CGQ est l'une des grandes forces de notre étude. Elle permet de limiter la possibilité d'un biais de sélection. Un biais de sélection risque de se produire lorsque la mesure ou la répartition des exposés et non exposés change entre la population cible et la population source. Cela risque de se produire lors de l'inclusion des participants. On rencontre en effet des non-participants à l'inclusion (personnes non retrouvées, refus, etc.). On rencontre aussi des sujets perdus de vue en cours de suivi, qui constituent une source potentielle de biais, car, les non-répondants et les perdus de vue diffèrent toujours des participants pour divers facteurs. [197]. L'usage de la CGQ permet de limiter ce type de biais, puisqu'il s'agit d'une base de données ayant collecté prospectivement les informations concernant les grossesses survenues au Québec entre 1998 et 2015 à partir des bases de données administratives. Les pertes au suivi peuvent tout de même survenir dans notre étude lorsqu'il y a un décès ou un déménagement hors de la province. Ainsi, dans nos analyses on s'est assuré de prendre en compte les cas de décès (censure) et la fin de couverture pour les médicaments qui a lieu suite à un déménagement (censure).

- **Biais d'information**

Ensuite, un biais d'information est une erreur systématique induite lorsque la mesure ou l'observation d'un phénomène est incorrecte et conduit à mal classer les sujets exposés et non exposés [198]. Comme mentionné précédemment, la CGQ collecte de façon prospective les diagnostics posés par les médecins et les médicaments dispensés. Ainsi, au niveau de l'exposition le risque d'un biais d'information est largement limité. Le biais de rappel est limité de la même manière.

- **Puissance statistique**

La CGQ est une cohorte épidémiologique qui se caractérise par son large nombre de sujets qui sont suivis pendant 17 ans. Une telle cohorte permet l'obtention des données sur des événements indésirables à long terme tels que le TDAH sur une longue période de temps. L'utilisation de la CGQ nous a permis d'avoir une large taille d'échantillon même suite à l'application des critères d'exclusion. Offrant ainsi une puissance statistique élevée pour détecter une potentielle association entre les modes d'accouchements et le risque de TDAH chez les enfants.

- **Originalité de l'étude**

À notre connaissance, cette étude est la première au Québec évaluant l'association entre les modes d'accouchement et le risque de TDAH chez les enfants. Les données formant la CGQ sont le produit du jumelage de plusieurs bases administratives québécoises. Ainsi, elle permet d'obtenir une représentation adéquate des pratiques obstétriques au Québec et ce à très bas coût.

- **Ajustement pour des variables potentiellement confondantes**

Le biais de confusion est une erreur systématique causée par un facteur confondant causant une altération de l'association entre les effets de l'exposition sur l'issue d'intérêt. Le facteur confondant est un facteur lié à la fois à l'exposition et à l'issue de l'étude. L'introduction d'un biais de confusion dans les études pharmacoépidémiologiques observationnelles est possible. Pour limiter cela, nous avons pris en considération plusieurs facteurs potentiellement confondants sélectionnés a priori dans nos analyses. Ces facteurs confondants comprennent des caractéristiques relatives à l'enfant telles que son sexe, la prématurité et le faible poids à la naissance. D'autres facteurs concernant les caractéristiques maternelles ont été inclus, tels que les comorbidités (diabète, hypertension, obésité, etc.), les troubles psychiatriques (anxiété, dépression, TDAH, etc.) et les caractéristiques sociodémographiques, comme l'âge de la mère et le lieu de résidence. Nous avons notamment inclus des caractéristiques par rapport au style de vie maternel,

telles que la consommation et l'abus d'alcool et de tabac. Plusieurs de ces variables étaient manquantes dans les études précédentes.

Un biais de confusion par indication peut s'introduire lorsque le risque de survenue de l'événement indésirable étudié est lié en partie ou en totalité à l'indication pour laquelle la procédure (la césarienne) est effectuée, et non pas à la procédure en soi [199]. Pour éviter ce biais, nous avons ajusté nos analyses statistiques par plusieurs facteurs de confusion potentielle liée aux complications menant à un accouchement par césarienne ou par voie vaginale assisté. Par la suite, nous avons aussi effectué une analyse de sensibilité où les femmes ayant un historique de TDAH ont été exclues de l'analyse. Puisque les femmes atteintes de TDAH ont plus recours à la césarienne [160] et le TDAH maternel est un facteur de risque connu pour le TDAH chez les enfants.

- **L'exposition**

L'une des forces de cette étude est la distinction entre les différents modes d'accouchement. Nous avons été en mesure de distinguer entre la césarienne élective et celle d'urgence. Plusieurs études évaluant l'association entre la césarienne et le risque de TDAH chez les enfants ont fourni un estimé combiné pour les deux types de césariennes puisqu'ils n'avaient pas accès à cette information dans leurs bases de données.

#### **6.4.2 Limites de l'étude**

- **Biais d'information**

Comme mentionné précédemment un biais d'information est une erreur de classement entre les groupes à l'évaluation. Le biais d'information peut être du type différentiel si la probabilité de l'erreur de classement n'est pas la même selon les groupes. Ou de type non différentiel si la probabilité d'erreur de classement est la même selon les groupes. La CGQ collecte les données des diagnostics pour le TDAH à partir des bases de données administratives de la RAMQ et Med-Écho. Cependant, la validité de ces codes n'a pas été validée. Ainsi, l'utilisation de ces données risque d'induire un biais d'information non différentiel et sous-estimer la mesure de notre association vers le nul. Pour pallier cette faiblesse, nous avons défini notre issue comme étant le diagnostic de TDAH ou la

prescription d'une médication spécifique au traitement du TDAH. De plus, nous avons effectué plusieurs analyses de sensibilité pour évaluer la robustesse de nos résultats par rapport à cette faiblesse. Lors d'une analyse de sensibilité, nous avons limité la population à l'étude aux enfants ayant un diagnostic de TDAH confirmé par un psychiatre ou neurologue, indépendamment de la prescription de médicaments TDAH rempli. Lors d'une seconde analyse de sensibilité, nous avons limité la population à l'étude aux enfants ayant au moins deux prescriptions et plus de médications traitant le TDAH, indépendamment du diagnostic. Dans les deux cas, on n'observe aucun changement aux résultats principaux. Il est à noter que la base de données de la RAMQ contient des ordonnances remplies pour la médication plutôt que de se fier au rappel maternel, ce qui permet d'éviter le biais de rappel. Bien que nous ne disposant pas des données sur la réelle prise de médicament, plusieurs études ont démontré que les bases de données de réclamations d'ordonnance de la province du Québec sont parmi les sources les plus fiables quant aux médicaments délivrés [200]–[202].

- **Biais de confusion résiduelle**

La confusion résiduelle dans une étude a lieu lors de l'absence ou la mauvaise mesure d'un facteur d'ajustement pour la confusion [203]. Dans cette étude, aucune information sur les caractéristiques paternelles n'était disponible dans notre base de données. Comme détaillé précédemment (section 2.3.1.1) l'âge [86] et les troubles psychiatriques paternels [92] sont parmi les facteurs de confusion potentielle pour le risque de TDAH chez les enfants. N'ayant pas pris en considération ces facteurs dans l'ajustement de nos estimés il n'est pas possible de complètement exclure la possibilité de la présence de confusions résiduelles dans nos résultats.

Par la suite, certaines variables concernant le style de vie maternel n'étaient pas disponibles dans la CGQ telles que la consommation d'alcool, le tabagisme et la prise d'acide folique. Ces variables sont des facteurs de risques potentiels. Ainsi, pour limiter le biais de confusion nous avons inclus des proxys pour capturer une partie de l'influence de ces variables. Pour la consommation d'alcool et de tabac, nous avons été en mesure de capturer les cas les plus graves grâce aux diagnostics pour l'abus et la dépendance à ces substances

et aux autres drogues illicites. Concernant la prise d'acide folique, nous avons inclus l'apport prescrit durant la grossesse correspondant à une dose de 5 mg. Cependant, l'acide folique est notamment disponible en vente libre à des doses inférieures à 5 mg, qu'on n'a pas été en mesure de prendre en considération dans notre analyse. Ainsi, les utilisateurs d'acide folique peuvent avoir été mal classés. Cependant, la prescription d'acide folique est généralement réservée aux femmes à haut risque d'avoir des bébés atteints d'anomalies du tube neural [204]. Ainsi, compte tenu de l'effet protecteur de l'acide folique, une classification erronée peut avoir entraîné une estimation plus protectrice [205]. L'obésité maternelle est notamment un facteur de risque potentiel au TDAH [94], [116], [117]. Les données concernant l'IMC maternel ne sont pas disponibles dans la CGQ. De la même manière, nous avons été en mesure d'utiliser un proxy pour minimiser la confusion résiduelle possible par cette variable. Dans ce cas, le proxy fut les diagnostics d'obésité. De plus, les facteurs génétiques sont grandement impliqués dans l'étiologie du TDAH. Pour atténuer le facteur de prédisposition génétique du TDAH, nous avons ajusté pour les antécédents de TDAH chez les mères. Le risque de biais de confusion résiduelle ne peut tout de même pas être entièrement exclu.

- **Validité externe**

La CGQ comporte des données sur toutes les femmes enceintes et leurs enfants couverts par l'assurance publique la RAMQ pour les médicaments. Il s'agit des adhérents et des prestataires de l'assistance-emploi. Ainsi, on y retrouve un SSE moins élevé comparativement aux femmes bénéficiant d'une assurance privée pour leurs médicaments. Bien que cela n'affecte pas la validité interne de notre étude, ça risque de minimiser la généralisabilité de nos résultats. Cependant, notre équipe a précédemment démontré que les femmes et les enfants bénéficiant de l'assurance RAMQ étaient comparables à la population générale du Québec en ce qui concerne les comorbidités et l'utilisation des soins de santé [206].

## **Chapitre 8 : Conclusion et implication clinique**

Le TDAH a un impact majeur sur plusieurs aspects de la vie quotidienne des personnes atteintes et de leur famille. Notre étude a permis d'évaluer l'association entre divers modes d'accouchement et le risque du TDAH chez les enfants. Il en ressort qu'il existe une augmentation du risque de TDAH associé à la naissance par voie vaginale assisté et par césarienne d'urgence, mais pas par césarienne élective. Cette étude fournit une contribution importante à la littérature scientifique canadienne de l'impact du mode d'accouchement sur le système neurodéveloppemental de l'enfant. L'étude fournit des évidences utiles aux professionnels de la santé dans leur pratique médicale quant aux choix du mode d'accouchement idéal pour leurs patientes.

Nous avons ajusté pour un large éventail de facteurs de confusion importants pour minimiser le biais de confusion. Nous avons notamment effectué plusieurs analyses de sensibilité pour évaluer la possibilité d'un biais d'information. Cependant, les résultats doivent être interprétés avec précaution étant donné qu'on ne peut pas exclure complètement la présence d'un biais de confusion résiduelle, en particulier par rapport à l'indication au mode d'accouchement autre que par voie vaginale non assisté. Toutefois, nos résultats peuvent servir aux agences régulatrices à prendre en considération dans l'évaluation des moyens alternatifs pour diminuer les taux de césarienne. Selon les résultats observés nous recommandons aux personnels soignant de surveiller les grossesses à risque de césarienne de près pour effectuer une césarienne élective au lieu d'une césarienne d'urgence non planifiée. De plus, par prévention il est judicieux de maintenir les instruments d'assistance comme dernier recours lors d'un accouchement difficile. À présent, il serait intéressant d'étudier davantage l'impact de l'accouchement par voie vaginale assisté et d'enquêter s'il existe une différence de risque entre les instruments utilisés et si le risque est impacté lors de la succession des instruments.

## Bibliographie

- [1] Rossignol M, Boughrassa F, Moutquin JM. Mesures prometteuses pour diminuer le recours aux interventions obstétricales évitables pour les femmes à faible risque. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) 2012 Sep 8:14.
- [2] Kotaska A, Menticoglou S. No. 384-Management of Breech Presentation at Term. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(8):1193-1205. doi:10.1016/j.jogc.2018.12.018.
- [3] Langlois H, Bonapace J, Chaillet N, Gagné GP, Gauthier R, Moutquin JM, Senikas V. L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Le Portail d'information prénatale. 2014 Jan.
- [4] Langlois H, Beaudoin F, Bédard MJ, Chaillet N, Gagné GP, Gagnon R, Gauthier R, Larouche L, Masse A, Roberge S, Senikas V. L'accouchement du siège. L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Le Portail d'information prénatale. 2014 Jan.
- [5] Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal [En ligne]. Québec (QC) : CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal. Césarienne [modifié le 7 Juin 2021; cité le 2 nov 2021]; [environ 3 écrans]. Disponible: <https://www.ciussnordmtl.ca/soins-et-services/grossesse-accouchement-et-nouveau-ne/accouchement/cesarienne/>
- [6] Alsayegh E, Bos H, Campbell K, Barrett J. No. 361-Caesarean Delivery on Maternal Request. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(7):967-971. doi:10.1016/j.jogc.2017.12.009.
- [7] Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, et al. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e1910236. Published 2019 Aug 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10236.
- [8] McCourt C, Weaver J, Statham H, Beake S, Gamble J, Creedy DK. Elective cesarean section and decision making: a critical review of the literature. *Birth.* 2007;34(1):65-79. doi:10.1111/j.1523-536X.2006.00147.x.
- [9] Klein MC, Kaczorowski J, Hearps SJ, Tomkinson J, Baradaran N, Hall WA, et al. Birth technology and maternal roles in birth: Knowledge and attitudes of Canadian women approaching childbirth for the first time. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(6):598-608.
- [10] Hobbs AJ, Mannion CA, McDonald SW, Brockway M, Tough SC. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:90. Published 2016 Apr 26. doi:10.1186/s12884-016-0876-1.
- [11] Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):29-38. doi:10.1097/AOG.0b013e31821e5f65.
- [12] Hobson S, Cassell K, Windrim R, Cargill Y. No 381 - Accouchement vaginal assisté. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(6):883-896. doi:10.1016/j.jogc.2019.02.001.
- [13] La société des obstétriciens et gynécologues du Canada. [En ligne]. Québec (QC). Césarienne [Cité le 2 nov 2021]; [environ 2 écrans]. Disponible: <https://www.pregnancyinfo.ca/fr/birth/delivery/normal-childbirth/>.
- [14] Lee L, Dy J, Azzam H. Management of Spontaneous Labour at Term in Healthy Women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(9):843-865. doi:10.1016/j.jogc.2016.04.093.

- [15] Pilch D. Wpływ modułu porodowego na stan emocjonalny matki, tworzenie więzi z dzieckiem i stan neurobehawioralny noworodka [The influence of birth modus on the emotional state of the mother, bonding, and the newborn's neurobehavioural state]. *Pomeranian J Life Sci.* 2015;61(3):249-256.
- [16] Langlois H, Beaudoin F, Chaillet N, Gagné GP, Gagnon R, Gauthier R, Moutquin JM, Senikas V. Le déclenchement du travail. L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Le Portail d'information prénatale. 2014 Jan.
- [17] Piché R. Naître et grandir [En ligne]. Québec (QC) : Équipe Naître et grandir. Césarienne [Modifié le sep 2021; cité le 2 nov 2021]; [environ 6 écrans]. Disponible: <https://naitreetgrandir.com/fr/grossesse/accouchement/grossesse-accouchement-provoquer-travail/>
- [18] Martel MJ, MacKinnon CJ. N° 155-Directive clinique sur l'accouchement vaginal chez les patientes ayant déjà subi une césarienne. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(3):e208-e222. doi:10.1016/j.jogc.2018.01.015.
- [19] Langlois H, Audibert F, Beaudoin F, Bujold E, Charest C, Gagné GP, Gauthier R, Senikas V, Simard F. L'accouchement vaginal après césarienne (AVAC). L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Le Portail d'information prénatale. 2014 Jan..
- [20] Canadian institute for health information (CIHI). [En ligne]. Health indicators interactive tool. Geography: Canada, Data year: All years, characteristics:Caesarean section. [cité le 27 avr 2021]; [environ 1 écrans]. Disponible: [https://yourhealthsystem.cihi.ca/epub/search.jspta?language=en&healthIndicatorSelection=Csec&\\_ga=2.204470546.385428747.1619502906-1504491687.1614542338](https://yourhealthsystem.cihi.ca/epub/search.jspta?language=en&healthIndicatorSelection=Csec&_ga=2.204470546.385428747.1619502906-1504491687.1614542338)
- [21] Gibbons L, Belizán JM, Lauer JA, Betrán AP, Meriáldi M, Althabe F. The Global Numbers and Costs of Additionally Needed and Unnecessary Caesarean Sections Performed per Year: Overuse as a Barrier to Universal Coverage. *World Health Report.* World health organization. (WHO) Health system financing. 30. 2010.
- [22] Kelly S, Sprague A, Fell DB, et al. Examining caesarean section rates in Canada using the Robson classification system. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(3):206-214. doi:10.1016/S1701-2163(15)30992-0.
- [23] Roberge S, Dubé E, Blouin S, Chaillet N. Reporting Caesarean Delivery in Quebec Using the Robson Classification System. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(3):152-156. doi:10.1016/j.jogc.2016.10.010.
- [24] Bégin M, Denault M, Couillard K. Que faisons-nous au Québec pour nos tout-petits et leur famille ? Portrait des politiques publiques – 2021. Observatoire des tout-petits. Fondation Lucie et André Chagnon. 2021.
- [25] Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(4):629-633.
- [26] Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(4):634-642.
- [27] Li HT, Zhou YB, Liu JM. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2013;37(7):893-899.
- [28] Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):249-254. doi:10.1016/j.ajog.2012.08.009.

- [29] Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(1):e1002494. Published 2018 Jan 23. doi:10.1371/journal.pmed.1002494.
- [30] Watts P, Maguire S, Kwok T, et al. Newborn retinal hemorrhages: a systematic review [published correction appears in *J AAPOS.* 2013 Jun;17(3):341]. *J AAPOS.* 2013;17(1):70-78. doi:10.1016/j.jaapos.2012.07.012.
- [31] Holden R, Morsman DG, Davidek GM, O'Connor GM, Coles EC, Dawson AJ. External ocular trauma in instrumental and normal deliveries. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(2):132-134. doi:10.1111/j.1471-0528.1992.tb14471.x.
- [32] Ali UA, Norwitz ER. Vacuum-assisted vaginal delivery. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(1):5-17.
- [33] American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), 5e édition. Elsevier Masson SAS, Issy-les-Moulineaux : APA, 2015:67–75.
- [34] Centers for Disease C, Prevention. Mental health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(34): 842-7.
- [35] Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *J Atten Disord* 2011; 15(6): 516-24.
- [36] Owens EB, Zalecki C, Gillette P, Hinshaw SP. Girls with childhood ADHD as adults: Crossdomain outcomes by diagnostic persistence. *J Consult Clin Psychol* 2017; 85(7): 723-36.
- [37] Bélanger S.A, et al., Le TDAH chez les enfants et les adolescents, partie 1 : l'étiologie, le diagnostic et la comorbidité. *Paediatr Child Health* 2018, 23(7):454–461.
- [38] Curry AE, Metzger KB, Pfeiffer MR, Elliott MR, Winston FK, Power TJ. Motor Vehicle Crash Risk Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr* 2017; 171(8): 756-63.
- [39] Aduen PA, Kofler MJ, Sarver DE, Wells EL, Soto EF, Cox DJ. ADHD, depression, and motor vehicle crashes: A prospective cohort study of continuously-monitored, real-world driving. *J Psychiatr Res* 2018; 101: 42-9.
- [40] AlZaben FN, Sehlo MG, Alghamdi WA, et al. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric and behavioral problems among primary school students in western Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2018;39(1):52-58. doi:10.15537/smj.2018.1.21288.
- [41] Wynchank D, Bijlenga D, Beekman AT, Kooij JJS, Penninx BW. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Insomnia: an Update of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(12):98. Published 2017 Oct 30. doi:10.1007/s11920-017-0860-0.
- [42] Katzman, M.A., Bilkey, T.S., Chokka, P.R. et al. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry* 17, 302 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1463-3>.
- [43] 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.
- [44] McClernon FJ, Kollins SH. ADHD and smoking: from genes to brain to behavior.

- Ann N Y Acad Sci. 2008;1141:131-147. doi:10.1196/annals.1441.016.
- [45] Chen MH, Hsu JW, Huang KL, et al. Sexually Transmitted Infection Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018; 57(1): 48-53.
- [46] National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:182–193.
- [47] Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). *Canadian ADHD Practice Guidelines*. Edition 4.1. Toronto, ON: CADDRA, 2020.
- [48] Bird HR: The diagnostic classification, epidemiology and cross-cultural validity of ADHD, in *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science: Best Practices*. Edited by Jensen PCJ. Kingston, NJ, Civic Research Institute, 2002.
- [49] Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J: The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003; 2:104–113.
- [50] 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. doi:10.1097/00004583-199710001-00007.
- [51] Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP: Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351:429–433.
- [52] Anderson JC. Is childhood hyperactivity the product of western culture?. *Lancet*. 1996;348(9020):73-74. doi:10.1016/s0140-6736(05)64598-9.
- [53] Timimi S, Taylor E. ADHD is best understood as a cultural construct. *Br J Psychiatry*. 2004;184:8-9. doi:10.1192/bjp.184.1.8.
- [54] 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):942-948. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942 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):942-948. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942.
- [55] Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-499. doi:10.1007/s13311-012-0135-8.
- [56] 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-e1001. doi:10.1542/peds.2014-3482.
- [57] Brault MC, Lacourse É. Prevalence of prescribed attention-deficit hyperactivity disorder medications and diagnosis among Canadian preschoolers and school-age children: 1994-2007. *Can J Psychiatry*. 2012;57(2):93–101.
- [58] Vasiliadis HM, Diallo FB, Rochette L, 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):818-826. doi:10.1177/0706743717714468.
- [59] Diallo FB, Rochette L, Pelletier E, Lesage A, Vincent A, Vasiliadis HM, Palardy S. Surveillance du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) au

Québec. L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Bureau d'information et d'études en santé des populations. 2019 Mar.

- [60] Sax L, Kautz KJ. Who first suggests the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder?. *Ann Fam Med*. 2003;1(3):171-174. doi:10.1370/afm.3.
- [61] Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):159-180. doi:10.1016/j.psc.2009.12.004.
- [62] Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562-575. doi:10.1038/s41380-018-0070-0.
- [63] Martin J, Hamshere ML, Stergiakouli E, O'Donovan MC, Thapar A. Genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder contributes to neurodevelopmental traits in the general population. *Biol Psychiatry*. 2014;76(8):664-671. doi:10.1016/j.biopsych.2014.02.013.
- [64] Stergiakouli E, Martin J, Hamshere ML, et al. Shared genetic influences between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) traits in children and clinical ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(4):322-327. doi:10.1016/j.jaac.2015.01.010.
- [65] Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. Submitted for publication. *bioRxiv*. 2017;14558:1-43.
- [66] Li Z, Chang SH, Zhang LY, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res*. 2014;219(1):10-24. doi:10.1016/j.psychres.2014.05.005.
- [67] Bauermeister JJ, Shrout PE, Ramírez R, et al. ADHD correlates, comorbidity, and impairment in community and treated samples of children and adolescents. *J Abnorm Child Psychol*. 2007;35(6):883-898. doi:10.1007/s10802-007-9141-4.
- [68] Huss M, Hölling H, Kurth BM, Schlack R. How often are German children and adolescents diagnosed with ADHD? Prevalence based on the judgment of health care professionals: results of the German health and examination survey (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17 Suppl 1:52-58. doi:10.1007/s00787-008-1006-z.
- [69] Hinshaw SP, Nguyen PT, O'Grady SM, Rosenthal EA. Annual Research Review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions [published online ahead of print, 2021 Jul 6]. *J Child Psychol Psychiatry*. 2021;10.1111/jcpp.13480. doi:10.1111/jcpp.13480.
- [70] 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.
- [71] Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(3):217-28 e1-3.
- [72] Farahat T, Alkot M, Rajab A, Anbar R. Attention-Deficit Hyperactive Disorder among Primary School Children in Menoufia Governorate, Egypt. *Int J Family Med*. 2014;2014:257369.
- [73] American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000..
- [74] Sandberg S: Hyperactivity and attention disorders of childhood. 2nd edition. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2002.
- [75] St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ.

Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(9):1124-31.

[76] Rucklidge JJ. Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010;33(2):357-373. doi:10.1016/j.psc.2010.01.006.

[77] Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, et al. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 2015;136(3):e599-e608. doi:10.1542/peds.2015-1043.

[78] Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(5):453-63.e1.

[79] 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.

[80] Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P, et al: Psychopathology and adaptive functioning among extremely low birthweight children at eight years of age. *Dev Psychopathol* 5:345–357, 1993.

[81] Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N: Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry* 38:931–941, 1997.

[82] 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):1409-1426. doi:10.1007/s10802-017-0371-9.

[83] Hatch B, Healey DM, Halperin JM. Associations between birth weight and attention-deficit/hyperactivity disorder symptom severity: indirect effects via primary neuropsychological functions. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(4):384-392. doi:10.1111/jcpp.12168.

[84] Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Attention problems in very preterm children from childhood to adulthood: the Bavarian Longitudinal Study [published correction appears in *J Child Psychol Psychiatry.* 2016 Jun;57(6):E1]. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(2):132-140. doi:10.1111/jcpp.12456.

[85] Franz AP, Bolat GU, Bolat H, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;141(1):e20171645. doi:10.1542/peds.2017-1645.

[86] Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D, 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. doi:10.1016/j.jaac.2015.03.013.

[87] Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D, 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. doi:10.1016/j.jaac.2015.03.013.

[88] Gustafsson P, Kallen 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.

[89] 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;180:502-508. doi:10.1192/bjp.180.6.502.

- [90] Van den Bergh BR, Mennes M, Oosterlaan J, et al. High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14 - and 15-year-olds. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(2):259-269. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.10.010.
- [91] Clavarino AM, Mamun AA, O'Callaghan M, et al. Maternal anxiety and attention problems in children at 5 and 14 years. *J Atten Disord.* 2010;13(6):658-667. doi:10.1177/1087054709347203.
- [92] Chen LC, Chen MH, Hsu JW, et al. Association of parental depression with offspring attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: A nationwide birth cohort study. *J Affect Disord.* 2020;277:109-114. doi:10.1016/j.jad.2020.07.059.
- [93] Goodman SH, Rouse MH, Connell AM, Broth MR, Hall CM, Heyward D. Maternal depression and child psychopathology: a meta-analytic review. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2011;14(1):1-27. doi:10.1007/s10567-010-0080-1.
- [94] Ray GT, Croen LA, Habel LA. Mothers of children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: health conditions and medical care utilization in periods before and after birth of the child. *Med Care.* 2009;47(1):105-114. doi:10.1097/MLR.0b013e31817e18c0.
- [95] Wolford E, Lahti M, Tuovinen S, 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. Published 2017 Dec 21. doi:10.1371/journal.pone.0190248.
- [96] Bureau d'information et d'études en santé des populations (BIESP). [En ligne]. Québec (QC) : Diabète. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) [Modifié le 18 fer 2020; cité le 5 nov 2021]; [environ 3 écrans]. Disponible: <https://naitreetgrandir.com/fr/grossesse/accouchement/grossesse-accouchement-provoquer-travail/>
- [97] Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(3):234-240.e1. doi:10.1016/j.jaac.2016.12.010.
- [98] Ji J, Chen T, Sundquist J, Sundquist K. Type 1 Diabetes in Parents and Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Population-Based Study in Sweden. *Diabetes Care.* 2018;41(4):770-774. doi:10.2337/dc17-0592.
- [99] Guo D, Ju R, Zhou Q, et al. Association of maternal diabetes with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in offspring: A meta-analysis and review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108269. doi:10.1016/j.diabres.2020.108269.
- [100] Butalia S, Audibert F, Côté AM, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):526-531. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.021.
- [101] Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med.* 2009;122(10):890-895. doi:10.1016/j.amjmed.2009.03.036.
- [102] Mann JR, McDermott S. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children?. *J Atten Disord.* 2011;15(8):667-673. doi:10.1177/1087054710370566.
- [103] 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.

doi:10.1542/peds.2013-1434.

[104] Maher GM, O’Keeffe GW, Kearney PM, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):809-819. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0854.

[105] 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. doi:10.1177/1087054717690230.

[106] 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. doi:10.5402/2012/458064.

[107] Al-Sahab B, Saqib M, Hauser G, Tamim H. Prevalence of smoking during pregnancy and associated risk factors among Canadian women: a national survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:24. Published 2010 May 24. doi:10.1186/1471-2393-10-24.

[108] Ekblad M, Korkeila J, Lehtonen L. Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatr*. 2015;104(1):12-18. doi:10.1111/apa.12791.

[109] 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):1637-1647. doi:10.1177/1087054717696766.

[110] Dong T, Hu W, Zhou X, et al. Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2018;76:63-70. doi:10.1016/j.reprotox.2017.12.010.

[111] Huang L, Wang Y, Zhang L, et al. Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20172465. doi:10.1542/peds.2017-2465.

[112] 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):681-687. doi:10.1007/s00406-018-0946-7.

[113] Jm M, Fj J, Gm M, As K, Fp M. Prenatal alcohol exposure and risk of attention deficit hyperactivity disorder in offspring: A retrospective analysis of the millennium cohort study. *J Affect Disord*. 2020;269:94-100. doi:10.1016/j.jad.2020.03.027.

[114] Gronimus R, Ridout D, Sandberg S, Santosh P. Maternal alcohol consumption. *London J Prim Care (Abingdon)*. 2009;2(1):28-35. doi:10.1080/17571472.2009.11493239.

[115] San Martin Porter M, Maravilla JC, Betts KS, Alati R. Low-moderate prenatal alcohol exposure and offspring attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(2):269-277. doi:10.1007/s00404-019-05204-x.

[116] Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes Rev*. 2011;12(5):e548-e559. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00850.x.

[117] Jenabi E, Bashirian S, Khazaei S, Basiri Z. The maternal prepregnancy body mass index and the risk of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Pediatr*. 2019;62(10):374-379. doi:10.3345/kjp.2019.00185.

- [118] Gao Y, Sheng C, Xie RH, et al. New Perspective on Impact of Folic Acid Supplementation during Pregnancy on Neurodevelopment/Autism in the Offspring Children - A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165626. Published 2016 Nov 22. doi:10.1371/journal.pone.0165626.
- [119] Ferguson SA, Berry KJ, Hansen DK, Wall KS, White G, Antony AC. Behavioral effects of prenatal folate deficiency in mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(4):249-252. doi:10.1002/bdra.20111.
- [120] Schlotz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(5):594-602. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02182.x.
- [121] 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*. 2017:1- 9.
- [122] Hjern A, Weitoft GR, Lindblad F. Social adversity predicts ADHD-medication in school children--a national cohort study. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):920-924. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01638.x.
- [123] Getahun D, Jacobsen SJ, Fassett MJ, Chen W, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Pediatr*. 2013;167(3):282-288. doi:10.1001/2013.jamapediatrics.401.
- [124] 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.
- [125] 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):440-458. doi:10.1007/s10578-015-0578-3.
- [126] Manzano J, Cuadrado M, Morte B, Bernal J. Influence of thyroid hormone and thyroid hormone receptors in the generation of cerebellar gamma-aminobutyric acid-ergic interneurons from precursor cells. *Endocrinology*. 2007;148:5746-5751.
- [127] Drover SSM, Villanger GD, Aase H, et al. Maternal Thyroid Function During Pregnancy or Neonatal Thyroid Function and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Epidemiology*. 2019;30(1):130-144. doi:10.1097/EDE.0000000000000937.
- [128] Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study. *Pediatr Res*. 2011;69(5 Pt 1):454-459. doi:10.1203/PDR.0b013e3182125b0c.
- [129] Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, Olsen J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG*. 2014;121(11):1365-1374. doi:10.1111/1471-0528.12681.
- [130] Andersen SL, Andersen S, Vestergaard P, Olsen J. Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Child Neurodevelopmental Disorders: A Danish Nationwide Case-Cohort Study. *Thyroid*. 2018;28(4):537-546. doi:10.1089/thy.2017.0425.

- [131] 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 Behav Immun*. 2019;80:871-878. doi:10.1016/j.bbi.2019.05.040.
- [132] Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, Haavik J, Furu K, Klungsøyr K. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring of Mothers With Inflammatory and Immune System Diseases. *Biol Psychiatry*. 2017;81(5):452-459. doi:10.1016/j.biopsych.2015.11.024.
- [133] Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD, Moreno-De-Luca D, Evans DW, Ledbetter DH. Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):423]. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):406-414. doi:10.1016/S1474-4422(13)70011-5.
- [134] Brikell I, Ghirardi L, D’Onofrio BM, et al. Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biol Psychiatry*. 2018;83(2):173-180. doi:10.1016/j.biopsych.2017.08.006.
- [135] Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kälviäinen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:186–192.
- [136] Kelsey K, Wiggs, Martin E, Rickert, Ayesha C, Sujan, Patrick D, Quinn, Henrik Larsson, Paul Lichtenstein, A, Sara Oberg, Brian M. D’Onofrio *Neurology* Dec 2020, 95 (24) e3232-e3240; DOI: 10.1212/WNL.0000000000010993.
- [137] Ginsberg Y, D’Onofrio BM, Rickert ME, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and attention-deficit hyperactivity disorder in offspring: a quasi-experimental family-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(2):160-168. doi:10.1111/jcpp.12959.
- [138] Getahun D, Rhoads GG, Demissie K, et al. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2013;131(1):e53-e61. doi:10.1542/peds.2012-1298.
- [139] Mikkelsen SH, Olsen J, Bech BH, et al. Birth asphyxia measured by the pH value of the umbilical cord blood may predict an increased risk of attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*. 2017;106(6):944-952. doi:10.1111/apa.13807.
- [140] Zhu T, Gan J, Huang J, Li Y, Qu Y, Mu D. Association Between Perinatal Hypoxic-Ischemic Conditions and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis. *J Child Neurol*. 2016;31(10):1235-1244. doi:10.1177/0883073816650039.
- [141] 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;82:302-308. doi:10.1016/j.bbi.2019.08.198.
- [142] Feldman ME, Charach A, Bélanger SA. ADHD in children and youth: Part 2- Treatment. *Paediatr Child Health*. 2018;23(7):462-472. doi:10.1093/pch/pxy113.
- [143] Charach A, Carson P, Fox S, Ali MU, Beckett J, Lim CG.. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: A comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2013;131(5):e1584–604.
- [144] Holden SE, Jenkins-Jones S, Poole CD, Morgan CL, Coghill D, Currie CJ. The prevalence and incidence, resource use and financial costs of treating people with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in the United Kingdom (1998 to 2010). *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2013;7(1):34.

- [145] Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387(10024):1240-1250. doi:10.1016/S0140-6736(15)00238-X.
- [146] Centers for Disease Control and Prevention. Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) : Data and Statistics. <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/data.html#ref> Accessed January 17, 2018. USA, 2017.
- [147] 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):301-308. doi:10.1177/1087054717720719.
- [148] Santosh P. Stimulant medication to treat attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ*. 2017;358:j2945.
- [149] 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.
- [150] Clemow DB, Walker DJ. The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. *Postgrad Med*. 2014;126(5):64-81. doi:10.3810/pgm.2014.09.2801.
- [151] 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. doi:10.5402/2012/458064.
- [152] Halmøy A, Klungsoyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;71(5):474-481. doi:10.1016/j.biopsych.2011.11.013.
- [153] Ketzer CR, Gallois C, Martinez AL, Rohde LA, Schmitz M. Is there an association between perinatal complications and attention-deficit/hyperactivity disorder-inattentive type in children and adolescents?. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(3):321-328. doi:10.1016/j.rbp.2012.01.001.
- [154] Çak HT, Gökler B. Attention deficit hyperactivity disorder and associated perinatal risk factors in preterm children. *Turk Pediatri Ars*. 2013;48(4):315-322. doi:10.4274/tpa.682,
- [155] Curran EA, Khashan AS, Dalman C, et al. Obstetric mode of delivery and attention-deficit/hyperactivity disorder: a sibling-matched study. *Int J Epidemiol*. 2016;45(2):532-542. doi:10.1093/ije/dyw001.
- [156] Curran EA, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Kearney PM, Khashan AS. Obstetrical Mode of Delivery and Childhood Behavior and Psychological Development in a British Cohort. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(2):603-614. doi:10.1007/s10803-015-2616-1.
- [157] Murray E, Pearson R, Fernandes M, et al. Are fetal growth impairment and preterm birth causally related to child attention problems and ADHD? Evidence from a comparison between high-income and middle-income cohorts. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(7):704-709. doi:10.1136/jech-2015-206222.
- [158] Axelsson PB, Clausen TD, Petersen AH, et al. Investigating the effects of cesarean delivery and antibiotic use in early childhood on risk of later attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(2):151-159. doi:10.1111/jcpp.12961.
- [159] Zhang T, Brander G, Mantel Ä, et al. Assessment of Cesarean Delivery and Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Children of a Population-Based Swedish Birth Cohort. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210837. Published 2021 Mar 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0837.
- [160] 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):526-533.
- [161] Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, et al. Research review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56(5):500-508. doi:10.1111/jcpp.12351.
- [162] Xu LL, Zhang X, Zhou GL, Jiang CM, Jiang HY, Zhou YY. Meta-analysis found that studies may have overestimated Caesarean section risks for attention-deficit hyperactivity disorder by ignoring confounding factors. *Acta Paediatr.* 2020;109(2):258-265. doi:10.1111/apa.14994.
- [163] Frisell T, Öberg S, Kuja-Halkola R, Sjölander A. Sibling comparison designs: bias from non-shared confounders and measurement error. *Epidemiology.* 2012;23(5):713-720. doi:10.1097/EDE.0b013e31825fa230.
- [164] Bérard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One.* 2014;9(4):e93870. Published 2014 Apr 4. doi:10.1371/journal.pone.0093870.
- [165] Berard A, Sheehy O, Kurzinger ML, Juhaeri J. Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):97-104 e7. « Berard et al., 2016 ».
- [166] Nakhai-Pour HR, Broy P, Berard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2010;182(10):1031-7, « Nakhai et al., 2010 ».
- [167] Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(12):1241-8.
- [168] De Vera MA, Berard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(2):362-9.
- [169] 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 Québec. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(8):999-1009. doi:10.1016/0895-4356(94)00234-h.
- [170] 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):428-436. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117651.
- [171] 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):345-353. doi:10.1002/pds.1558.
- [172] McDougall MR, Hay DA, Bennett KS. Having a co-twin with attention-deficit hyperactivity disorder. *Twin Res Hum Genet.* 2006;9(1):148-154. doi:10.1375/183242706776403118.
- [173] Briggs, G.G., F., R., Yaffe, S.J., 2011. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th edn. Lippincott William & Wilkins, New York.
- [174] Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features. *Pediatrics.* 1991;87(5 Pt 2):751-60.
- [175] Hattori J, Ogino T, Abiru K, Nakano K, Oka M, Ohtsuka Y. Are pervasive developmental disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder distinct disorders? *Brain Dev.* 2006;28(6):371-4.

- [176] Nickels K, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Barbaresi WJ. Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study. *J Dev Behav Pediatr*. 2008;29(2):75-81.
- [177] Aman MG, Lam KS, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(1):116-26.
- [178] Nelson CA. Commentary: Developmental origins of autism and ADHD - a commentary on Johnson et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:248–50.
- [179] Sydsjo G, Moller L, Lilliecreutz C, Bladh M, Andolf E, Josefsson A. Psychiatric illness in women requesting caesarean section. *BJOG* 2015;122:351–58.
- [180] Molina G, Weiser TG, Lipsitz SR, et al. Relationship Between Cesarean Delivery Rate and Maternal and Neonatal Mortality. *JAMA*. 2015;314(21):2263-2270. doi:10.1001/jama.2015.15553.
- [181] Korb D, Goffinet F, Seco A, Chevret S, Deneux-Tharoux C; EPIMOMS Study Group. Risk of severe maternal morbidity associated with cesarean delivery and the role of maternal age: a population-based propensity score analysis. *CMAJ*. 2019;191(13):E352-E360. doi:10.1503/cmaj.181067.
- [182] 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 .
- [183] Turgeon J. Naître et grandir [En ligne]. Québec (QC) : Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). [Modifié le juil 2014; cité le 2 nov 2021]; [environ 6 écrans]. Disponible: <https://naitreetgrandir.com/fr/grossesse/accouchement/grossesse-accouchement-provoquer-travail/>
- [184] Tribe RM, Taylor PD, Kelly NM, Rees D, Sandall J, Kennedy HP. Parturition and the perinatal period: can mode of delivery impact on the future health of the neonate?. *J Physiol*. 2018;596(23):5709-5722. doi:10.1113/JP275429.
- [185] Polidano C, et al., The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Sci Rep*. 2017; 7: 11483.
- [186] Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*. 2008;138(9):1796s-s1800.
- [187] Mikami K, Takahashi H, Kimura M, et al. Influence of maternal bifidobacteria on the establishment of bifidobacteria colonizing the gut in infants. *Pediatr Res*. 2009;65(6):669-674.
- [188] Moya-Perez A, Luczynski P, Renes IB, et al. Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut- brain axis. *Nutr Rev*. 2017;75(4):225-240.
- [189] Taylor A, Fisk NM, Glover V. Mode of delivery and subsequent stress response. *Lancet*. 2000;355(9198):120. doi:10.1016/S0140-6736(99)02549-0.
- [190] Sedaghat N, Ellwood D, Shadbolt B, et al. The effect of mode of delivery and anaesthesia on neonatal blood pressure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48(2):172-178. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00832.x.
- [191] Reid RE, Kim EM, Page D, O'Mara SM, O'Hare E. Thyroxine replacement in an animal model of congenital hypothyroidism. *Physiol Behav*. 2007;91(2-3):299-303. doi:10.1016/j.physbeh.2007.03.005.

- [192] Lagercrantz H. The good stress of being born. *Acta Paediatr.* 2016;105(12):1413-1416. doi:10.1111/apa.13615.
- [193] Chiş A, Vulturar R, Andreica S, Prodan A, Miu AC. Behavioral and cortisol responses to stress in newborn infants: Effects of mode of delivery. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;86:203-208. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.09.024.
- [194] Kelmanson IA (2013). Emotional and behavioural features of preschool children born by Caesarean deliveries at maternal request. *Eur J Dev Psychol* 10, 676–690.
- [195] Dahlen HG, Kennedy HP, Anderson CM, et al. The EPIIC hypothesis: intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health outcomes. *Med Hypotheses.* 2013;80(5):656-662. doi:10.1016/j.mehy.2013.01.017
- [196] Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):111-120. doi:10.1056/NEJMoa0803267.
- [197] Goldberg SE, Whittamore KH, Harwood RH, et al. The prevalence of mental health problems among older adults admitted as an emergency to a general hospital. *Age Ageing.* 2012;41(1):80-86. doi:10.1093/ageing/afr106
- [198] Almont T. ThErAL [En ligne]. Les biais en épidémiologie [cité le 2 nov 2021]; [environ 2 écrans]. Disponible: <http://www.theral.fr/resources/ThErAL-Train/Les-biais.pdf>
- [199] Csizmadi I, Collet JP, Boivin JF, Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Bias and confounding. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology.* Fourth edn. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. pp. 791–809.
- [200] Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA.* 1998;279(18):1458-1462.
- [201] 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):33-36.
- [202] 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 Res.* 2017;109(6):423-431.
- [203] Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, J. M. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(8):999-1009.
- [204] Kennedy D, Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2012;58(4):394-397.
- [205] Bérard A, Sheehy O, Gorgui J, Zhao JP, Soares de Moura C, Bernatsky S. New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Epidemiol.* 2019;116:39-48. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.07.014.
- [206] Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Can J Clin Pharmacol.* 2009;16(2):e360-9.